

Cochlearisschädigungen durch ototoxisch wirkende Tuberkulostatika

**(Eine statistische Erfassung otologischer
Untersuchungsbefunde an 1477 Patienten des
Zentralkrankenhauses GAUTING der LVA/Obb.)**

Hans Baumgärtner
—

1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Naumann

Cochlearisschädigungen durch
ototoxisch wirkende Tuberkulostatika.

(Eine statistische Erfassung otologischer
Untersuchungsbefunde an 1477 Patienten des
Zentralkrankenhauses GAUTING der LVA/Obb.)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Baumgärtner

aus
Memmingen

Jahr
1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Gastpar

Erster Mitberichterstatter: Prof. Dr. med.

H. H. Naumann

Zweiter Mitberichterstatter: Obermedizinaldirektor

Prof. Dr. med. H. Blaha

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1974



Inhaltsübersicht

A) Zusammenfassung bisher veröffentlichter Ergebnisse über Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Vestibular- und Cochlearapparat

I. Häufigkeit, Verteilung, klinische Zeichen:

1. Art der Vestibularisschädigungen	1
2. Weiteres Verhalten der Vestibularisschädigungen	3
3. Art der Hörschädigungen	5
4. Weiteres Verhalten der Hörschädigungen	6
5. Abhängigkeit der Häufigkeit auftretender Vestibularis- und Cochlearisschäden von der Tages- und Gesamtdosis ototoxisch wirkender Antibiotika	7
6. Empfehlungen zur Therapie mit ototoxisch wirkenden Tuberkulostatika	14
7. Abhängigkeit des Auftretens einer Innenohrintoxikation von anderen Faktoren	16
8. Versuche, die Ototoxizität herabzusetzen	18

II. Histologische und biochemische Veränderungen

1. Histologie und Histochemie des streptomycingeschädigten Innenohres	22
2. Zur Frage der selektiv-toxischen Wirkung von Streptomycin und verwandten Aminoglykosidantibiotika am Innenohr	26
3. Das pharmakokinetische Verhalten von Streptomycin am Innenohr	28
4. Korrelation zwischen klinischen Zeichen und histologischen Befunden am Innenohr des mit Streptomycin behandelten Menschen	31

III. Histopathologie des lärmgeschädigten Innenohres 32

B) Eigene Ergebnisse

Cochlearisschädigungen unter Therapie mit ototoxischen Tuberkulostatika	36
I. Häufigkeit und Verteilung von toxischen Hörschäden am primär intakten Innenohr	39
1. Einfluß einer Begleittherapie mit Vitamin B ₆	39
2. Die toxische Wirkung der Amino-glykosidantibiotika in Korrelation zum Alter der Patienten	41
3. Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und Auftreten von Hörschäden	42
4. Unterschiedliche Toxizität der einzelnen Präparate bei Mono- und Kombinationstherapie	44
II. Häufigkeit und Verteilung von toxischen Hörschäden am vorgeschädigten Innenohr. Verhalten des lärmtraumatisierten Ohres.	48
1. Auswirkung einer Begleittherapie mit Vitamin B ₆	49
2. Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und Häufigkeit weiterer Hörschädigungen	51
3. Unterschiedliche Toxizität der verschiedenen Präparate bei Mono- und Kombinationstherapie	54
III. Besserung einer bestehenden Innenohr-schwerhörigkeit trotz Therapie mit ototoxischen Tuberkulostatika	57
1. Förderung des Heileffektes durch Vitamin B ₆ - Gabe	57
2. Die Gesamtdosis im Hinblick auf Hörverbesserungen	59
3. Besserung bei Anwendung der verschiedenen Präparate	61

IV.	Die Bedeutung von Nebenerkrankungen im Hinblick auf die Cochleotoxizität von Streptomyces - Abkömmlingen	63
V.	Zusammenfassung - Empfehlungen - Diskussion	64
C)	Literaturverzeichnis	67

- A) Zusammenfassung bisher veröffentlichter
Ergebnisse über Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Vestibular- und Cochlear-
apparat.

Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Cochlear- und Vestibularapparat

Die zunehmende Quote von Erregerresistenzen gegenüber Breitbandantibiotika lassen die Behandlung mit Streptomycin noch nicht als obsolet erscheinen (10). Damit bleibt aber auch das Problem der neurotoxischen Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Cochlear- und Vestibularapparat bestehen. Seit dem Ende der 40er Jahre beschäftigen sich in der Literatur eine große Anzahl von Veröffentlichungen mit diesem Problem. In mehreren Arbeiten wird versucht, eine Relation zwischen Häufigkeit von Vestibular- bzw. Cochlear-Schädigungen und der Streptomycindosierung zu finden.

I. Häufigkeit, Verteilung, klinische Zeichen:

1. Art der Vestibularis-Schädigungen

Über die Art der während oder nach einer Streptomycintherapie zu beobachtenden Vestibularis-Schädigungen schreibt GRAF (25): Die calorische Erregbarkeit nimmt meist beiderseits gleichmäßig ab. Die Intensität der subjektiven Beschwerden vestibularis-schädigter Patienten ist nicht abhängig von der Streptomycin-Dosis. Bekanntlich klagen die Betroffenen nicht über spontanen Dreh- und Lageschwindel; in der Ruhelage sind sie beschwerdefrei. Aber nach Bewegungen wie Kopfdrehen, Aufrichten, Aufstehen, stel-

len sich unangenehme Störungen des Gleichgewichtes ein, was von den Patienten meist als Schwindel bezeichnet wird, und umso stärker empfunden wird, je brüsker die Bewegungen ausgeführt werden. Spontan-Nystagmus kann vorkommen oder fehlen, seine Anwesenheit und sein Grad stimmen nicht überein mit der Stärke des Schwindelgefühles. Bei Kopfschütteln ist meist kein Spontan-Nystagmus nachweisbar, auch beim Aufsetzen fehlt er meist, obwohl die Patienten über Schwindel klagen.

RÜEDI findet (64), daß der Reiznystagmus nach toxischer Streptomycineinwirkung vermindert ist, bzw. nicht mehr vorhanden ist. Es besteht Gangunsicherheit, Zeichen der vestibulären Erregung sind schließlich von der Peripherie nicht mehr auslösbar.

BENITZ (32) spricht von Vestibularisschäden, die sich als calorische Untererregbarkeit äußern.

GLORIG (20), der bei einer Gruppe von 150 Patienten, die unter Dihydrostreptomycintherapie standen, die calorische Vestibulariserregbarkeit nicht geprüft hatte, achtet nur auf grobe Vestibularisstörungen, worunter er Drehschwindelgefühl, Erbrechen und Fallneigung versteht.

Dagegen stellt ZANZUCCHI (75) bei experimentellen Labyrinthreizungen drei verschiedene Stufen fest: 1. normale Reaktion, 2. eine Untererregbarkeit und 3. eine Unerregbarkeit. Er bemerkt, daß sich eine Untererregbarkeit öfters erst später, im 3.-4. Monat, einstellt, wenn die Schwindelerscheinungen schon vor- bei waren.

Auch ROSSBERG (61) findet bei Vestibularisprüfungen ein unterschiedliches Verhalten: zunächst eine höhe-

re Erregbarkeit, bei anderen allmähliches Absinken, bei wenigen sehr baldiges Erlöschen der Erregbarkeit nach Beeinflussung durch Streptomycinpräparate.

Wenn bei Vestibularis-Symptomen die calorische Erregbarkeit nicht herabgesetzt wird, sondern eher eine Übererregbarkeit besteht, so glaubt PAGLIARINI (56), daß es sich dabei wohl um allergische Reaktionen des Vestibularis handelt, zumal er beobachten konnte, daß den Schwindelercheinungen urticarielle Exantheme vorausgegangen waren.

ELVAZOV (12) findet bei Streptomycin-Behandelten, die an Störungen im Vestibulum litten, nicht nur funktionelle, sondern auch organische Schädigungen.

JIMÉNEZ (31), VOGELSANGER (71), GLORIG (21) und NILSSON (53) weisen jedoch darauf hin, daß Vestibularis-Schädigungen weniger schwerwiegend sind, als die Schädigungen des Cochlear-Apparates. Die Schäden des Nervus vestibularis können durch die Aktion peripherer Rezeptoren und die Kontrolle des Auges zumindest teilweise ausgeglichen werden, nicht aber der Verlust des Hörorganes.

2. Weiteres Verhalten der Vestibularis-Schädigungen

Wie sich die durch toxische Streptomycineinwirkung entstandenen Vestibularisstörungen weiter verhalten, darüber finden sich in der Literatur verschiedene Angaben:

BARR (2) weist darauf hin, daß Vestibularisstörungen selbst noch einige Wochen nach Beendigung der Streptomycin-Therapie persistieren können.

FRANKE (70) beobachtete, daß nach Absetzen der Strep-

tomycin-Therapie eine Besserung des Nystagmus, der Koordinationsstörungen und der subjektiven Beschwerden eintritt.

ZANZUCCHI (75) stellt hingegen fest, daß ein nach 25 - 45 g Streptomycin (0,75 - 1 g/Tag) aufgetretener Bewegungsschwindel gewöhnlich rasch abklang, auch wenn das Mittel weiter gegeben wurde.

RUEDI (64) und BARR (2) finden, daß die durch Streptomycin verursachten Vestibularisstörungen im allgemeinen von Kindern schnell kompensiert werden, daß jedoch mit zunehmendem Alter ernstere Störungen zurückbleiben.

RUEDI und LINDEN (64,42) halten einen einmal eingetretenen Verlust der rotatorischen und calorischen Erregbarkeit für definitiv. Die Patienten klagten dann weiter über Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Jedenfalls - so LINDEN (41) - sei bei Patienten mit calorischer Unerregbarkeit nach einem Jahr in keinem Fall eine Wiederkehr der Erregbarkeit festgestellt worden.

Dagegen meint GRAF (25), die calorische Erregbarkeit könne bei hoher Dosierung und erloschener Vestibularisfunktion ausnahmsweise nach Wochen und Monaten wiederkehren.

Auch berichtet GUILLON (27), daß 12 - 15 Monate nach Beendigung der Streptomycinbehandlung, die zu vollständigem Funktionsausfall des Vestibularis geführt hatte, 3 von 4 Patienten wieder annähernd normale calorische Erregbarkeit beiderseits aufwiesen. Dagegen sei der 4. Patient noch 2 Jahre nach Abschluß der Streptomycin-Behandlung calorisch und rotatorisch unerregbar. Die Einzeldosis betrug 2 g/Tag i.m. bis

zur Gesamtdosis von 40 g Streptomycin.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam HECK (28). Subjektive und objektive, durch calorische Unerregbarkeit nachweisbare Vestibularisstörungen verschwanden innerhalb einiger Monate nach Beendigung der Streptomycin-Medikation restlos. Ihre Reversibilität sei aus dem primitiveren, phylogenetisch älteren und somit widerstandsfähigeren Mechanismus erklärbar, wohingegen dem dezenternen und subtileren Mechanismus des Gehörorgans ein solches Rückbildungsvermögen nicht zukomme.

3. Art der Hörschädigungen

Über die Art der Cochlearisschäden, die bei Streptomycinbehandlung entstehen können, berichtet JATHO (30): Hörschäden lassen sich einteilen in

1. latenten Hörverlust mit normalem Sprachgehör
2. manifeste Hörstörungen.

Der latente Hörverlust spielt sich hauptsächlich im oberen Frequenzbereich ab und ist wegen seiner Geheimgängigkeit nur audiometrisch nachzuweisen. Anhand von Audiogrammen wird gezeigt, daß der Hörverlust im Frühstadium bei 2000 - 3000 Hz beginnt und trotz normalen Sprachgehörs bei 10 000 Hz bis zu 70 dB betragen kann. Bei Fortsetzung der Streptomycinbehandlung resultiert ein Hörverlust auch im mittleren und unteren Tonbereich und damit eine manifeste Hörschädigung. Im Gegensatz zur Vestibularisstörung läßt sich der Zeitpunkt des Eintretens einer Hörstörung nicht voraussagen. Während ein kompletter Vestibularisausfall langsam entsteht, entwickelt sich eine Schwer-

Hörigkeit oder Ertaubung in verhältnismäßig kurzer Zeit.

ERLAD (15) sagt über die Hörschäden, die er bei klinischen Untersuchungen über Cochleartoxikose durch Viomycin und Kanamycin während der tuberkulostatischen Therapie beobachten konnte: Die ersten Zeichen der Hörstörung bei Intoxikation entsprechen ganz dem Bild einer Lärmschädigung.

4. Weiteres Verhalten der Hörschädigungen

Über das Auftreten von Hörstörungen noch nach dem Absetzen des ototoxischen Medikamentes und über die Häufigkeit der späteren Erholung gehen die Berichte auseinander (31).

So berichtet VOGELSANGER (71) beim Vergleich der Intensität der toxischen Nebenwirkungen der beiden Pantothenate - Streptothemat und Dihydrostreptothemat -, daß bei Dihydrostreptothemat eine abrupte, oft progrediente - auch nach dem Absetzen des Mittels - nicht mehr reversible Störung des Hörvermögens zu beobachten war.

Nach HECK (28) wurden Cochlearisstörungen stets erst einige Monate nach Abschluß der Kur mit Dihydrostreptomycin manifest, zeigten progressiven Charakter und waren irreversibel.

Ähnlich machten sich nach GLORIG (20) bei 12 von 14 Fällen die Hörstörungen erst 1 - 5 Monate nach der Beendigung der Dihydrostreptomycinbehandlung bemerkbar. Dabei waren bei 13 Fällen das Umgangssprachgehör gestört, nur in einem Fall wurde die Hörstörung erst bei

der Audiometrieprüfung entdeckt.

Auch nach LIDEN (39) können noch 3 Monate nach Abschluß der Behandlung mit Streptomycin Hörschäden auftreten, sog. Spätschäden.

JATHO (30) führt aus, daß eine eingetretene Schwerhörigkeit sich bei vorzeitiger Unterbrechung der Streptomycin-Kur bessern, aber auch weiter verschlechtern kann. Vollkommene Rückbildung der Cochlearischäden konnte nicht festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu wies TEUBNER (70) bei ständigen Kontrollen von 600 Patienten, die unter Streptomycin-Therapie standen, mit dem 3-Frequenzaudiometer Cochlearisschäden nach, die meist reversibel waren.

5. Die Abhängigkeit der Häufigkeit auftretender Vestibularis- und Cochlearischäden von der Tages- bzw. Gesamtdosis ototoxisch wirkender Antibiotika

Über die Häufigkeit des Auftretens von Vestibularischäden in Abhängigkeit von der Tages- bzw. Gesamtdosis des Streptomycins läßt sich aus der Literatur folgendes darstellen:

(10) die Ototoxizität der Streptomycine ist lange bekannt; trotzdem ist die Frage nach der toxischen Minimaldosis noch nicht geklärt. Allgemein wird angenommen, daß bleibende Wirkungen auf den Nervus statoacustikus bei einer Gesamtdosis unter 17 g Streptomycin und bei einer Tagesdosis von 1 g nicht auftreten.

PAGLIARINI (56) befürchtet eine toxische Schädigung bei 1 g/Tag Streptomycin nicht vor dem 22. Behand-

lungstag, bei gleichzeitiger intrathekaler Applikation frühestens am 12. Behandlungstag.

Während FOWLER (17) nach 2 - 3 g/Tag Streptomycin bei einer Behandlungsdauer von 10 - 14 Tagen nur bei 3 von 160 Patienten (= 2%) Schwindelerscheinungen und nur bei einem Hörstörungen feststellte, differenziert GRAF (25) nach verschiedenen Tagesdosen: Bei 3 g pro Tag kommt es meist nach 60 g Streptomycin zum Erlöschen der Vestibularisfunktion; bei 2 g pro Tag resultieren meist nur reversible Vestibularisstörungen, selten jedoch ein totaler Ausfall; bei 1 g pro Tag kommt es auch nach längerer Verabreichung selten zu Schwindelerscheinungen.

RUEDDI (64) bestätigt dies und stellt fest, daß bei 1 g Streptomycin pro Tag mit einer Schädigung des Vestibularis nur bei besonders empfindlichen Patienten, bei über 2 g/Tag fast bei jedem gerechnet werden muß.

ZANZUCCHI (75) wies jedoch schon bei einer Tagesdosis von 0,75 - 1 g Streptomycin und einer Gesamtdosis von 25 - 45 g bei 34 % seiner 50 Patienten Bewegungsschwindel nach. Von diesen zeigten 20 % eine Untererregbarkeit und 14 % eine Unerregbarkeit.

BARR (2) sieht in einer Therapie mit 0,1 - 1,0 g Streptomycin bis zu einer Gesamtdosis von 60 g relativ geringe Gefahr für das Vestibularorgan, während höhere Tagesdosen gewöhnlich die Vestibularisfunktion beeinträchtigen.

Nach BENIAMON (5) schädigen 1 - 1,5 - 2 g Streptomycin pro Tag nur den Vestibularis, selten den Cochlearis, während 3 - 4 g pro Tag zu erheblichen Schäden von Vestibularis und Cochlearis führen.

LINDEN (42) führte bei 93 Patienten während und nach einer Streptomycinbehandlung Audiogramme und calorische Prüfungen durch. 53 Patienten erhielten 4 Monate lang 2 g Streptomycin täglich. Von ihnen klagten 79 % (42 von 53) über subjektive Schwindelerscheinungen, 47 % (25 von 53) zeigten eine objektive Herabsetzung oder einen Ausfall der Vestibularisfunktion. 40 Patienten standen 4 Monate unter Streptomycintherapie mit Tagesdosen von 1 g. Von diesen hatten 45 % (18 von 40) subjektive Schwindelerscheinungen und 32 % (13 von 40) objektiv nachweisbare Vestibularisstörungen.

THIELEMANN (19) betrachtet die Tagesdosis, nicht die Gesamtdosis als ausschlaggebend für die bei der Streptomycintherapie auftretenden otologischen Schäden. Nach seinen Empfehlungen soll die Tagesdosis nicht größer als 2 g sein; er bemerkt jedoch, daß es auch nach einer Gesamtdosis von 8 g Streptomycin schon zu Vestibularisausfällen kommen kann.

LINDEN (41) hält 0,5 g Streptomycin pro Tag für die toxische Minimaldosis - nachdem er bei nur 2 von 66 Patienten eine Störung der calorischen Erregbarkeit nachweisen konnte - zumal der therapeutische Effekt einer solchen Tagesdosis als ausreichend angesehen werden kann.

Nach BENITZ (32) liegt die toxische Minimaldosis bei Tagesdosen von 1 - 2 g (= 15 - 30 mg/kg Körpergewichte) Streptothienat bzw. Dihydrastreptothienat, nachdem er bei nur 4 von 229 Patienten (nicht ganz 2 %) Vestibularisschäden festgestellt hatte, obwohl alle eine Gesamtdosis von 100 - 150 g erhalten hatten. Ein völliger Verlust der Vestibularisfunktion konnte dabei nicht festgestellt werden.

Nach VOGELSANGER (71) treten bei höchstens 1 g/Tag Streptomycin und insgesamt weniger als 10 g normalerweise keine Schädigungen auf, während nach CANTHORNE (9) toxische Symptome einer Streptomycintoxizität auf den Nervus statoakustikus nicht auftreten, solange die tägliche Dosierung nicht 0,5 g überschreitet.

Zusammenfassend kann man daher mit DECHER (10) übereinstimmen, daß die Frage der toxischen Minimaldosis noch nicht geklärt ist. Die toxischen Minimaldosen für die Streptomycine schwanken in der Literatur zwischen 0,5 g und 2 g pro Tag: 0,5 g/Tag (9,41) 0,1 - 1 g pro Tag (2), 1 g pro Tag (25,64,71), 1 - 2 g pro Tag (32) und nicht größer als 2 g/Tag (19).

Wird unter Berücksichtigung dieser angegebenen Minimaldosen pro Tag die Betonung auf die Gesamtdosis gelegt, so weichen die hierfür zitierten Werte noch stärker auseinander. Es werden als noch relativ ungefährlich für den statoakustischen Apparat angesehen: weniger als 10 g Streptomycin (71), 17 g (10), 22 g (56), 20 - 40 g (17), 60 g (2) und gar 100 - 150 g (32) Gesamtdosis.

Was die Dosisabhängigkeit der schädigenden Wirkung einer Streptomycintherapie auf den Cochlearapparat betrifft, die ja, da nicht kompensierbar, gefährlicher ist, findet sich in der Literatur folgendes:

REMYT (60) fand während einer Streptomycintherapie mit 0,75 - 1 g/Tag über längere Zeit hinweg bei 9 von 125 Patienten (= 7,2%) Hörverluste.

Eine ähnliche Prozentzahl an Hörverschlechterungen,

nämlich 7,8 % (96 von 1231 Patienten) ergab sich bei Untersuchungen von FABIAN (18).

FRAZIO (58) stellt in 9 % von 553 Kindern im Alter von 3 - 15 Jahren unter Streptomycintherapie reine Gehörschädigungen fest, während bei 21 % eine Schädigung des vestibulären Apparates mitbestand und bei 35,5 % eine reine Vestibularisschädigung vorlag.

Veröffentlichungen, die Vergleiche der verschiedenen ototoxisch wirkenden Antibiotika, die bei Tuberkulose angewendet werden, beinhalten, zeigen folgendes Bild:

LUNSDEN (44): Während bei Behandlungen mit Streptomycin 12 von 20 (= 60 %) Vestibularisstörungen zeigten, keiner jedoch eine Cochlearisstörung, zeigten bei Behandlung mit Streptomycin und Dihydrostreptomycin 5 von 20 (= 25 %) Vestibularisstörungen und 3 von 20 (= 15 %) Cochlearisstörungen geringen Grades.

HEDEN (28): Bei einer Therapie von 1 g Dihydrostreptomycin pro Tag bis zu einer Gesamtmenge von 120 g traten Hörverluste von 20 bis 40 dB in 5 von 34 Fällen (= 14,7 %) auf, während eine Vestibularisstörung in 2 von 34 Fällen (= 6 %) zu beobachten war. Bei gleichdosierter Streptomycintherapie waren nach 120 g Streptomycin in 6 von 34 Fällen (= 18 %) Vestibularisstörungen zu finden.

SILBERZ (31) und NILSSON (53) berichten übereinstimmend, daß bei Streptomycinbehandlung mehr Vestibularisschäden auftreten als Cochlearisschäden, daß bei Dihydrostreptomycinbehandlung die Verhältnisse

umgekehrt liegen. Dazu gibt JIMÉNEZ folgende Prozentzahlen an:

Streptomycin:	30 % Vestibularisschäden, 10 % Cochlearisschäden
Dihydrostreptomycin:	10 % Vestibularisschäden, 30 % Cochlearisschäden.

Ähnlich äußert sich VOGELSANGER (71): Nach Dihydrostreptomycin kommt es zur abrupten, oft progredienten (auch nach Absetzen des Mittels) und nicht mehr reversiblen Störungen des Hörvermögens; dagegen kommt es nach Streptomycin zu Untererregbarkeit des Labyrinths, die jedoch kompensierbar ist.

LIDEN (39) findet bei einer Dosierung von 2 - 3 mal 1 g Dihydrostreptomycin pro Woche nach Gesamtdosen von 20 - 60 g in 11 von 71 Fällen (= 15 %) eine audiometrisch nachweisbare Herabsetzung des Gehörs im höheren Frequenzbereich, in 1 von 71 Fällen (= 1,4 %) eine klinisch leichte Gehörminderung. Dagegen findet er bei gleicher Dosierung, jedoch mit Streptomycin, nur in 5 von 48 Fällen (= 10 %) eine subklinische Herabsetzung des Gehörs in höheren Frequenzen; allerdings auch in 1 von 48 Fällen (= 2 %) klinisch leichte Gehörminderung.

GLORIG (20) beobachtete Patienten, die nur mit Dihydrostreptomycin behandelt wurden, ohne sie mit Streptomycin-Behandelten zu vergleichen. Bei einer Tagesdosis von 3 g Dihydrostreptomycin zeigten nach 120 g Gesamtdosis 8 von 61 Patienten (= 13 %) Hörstörungen, 18 von diesen 61 (= 29 %) Vestibularisstörungen. Bei einer Tagesdosis von 2 g Dihydrostreptomycin zeigten nach 80 - 120 g Gesamtmenge 5 von 32 (= 15,6 %) Hörstörungen und 3 von 32 (= 9 %) Vestibularisstörungen und schließlich bei 1 g/Tag und 40 - 72 g Gesamtdosis zeigte 1 von 6 (= 16 %)

Hörstörungen und 2 von 6 (= 33 %) Vestibularisstörungen. Es scheint, daß die toxische Minimaldosis für Dihydrostreptomycin unter einer Tagesdosis von 1 g liegt, da die prozentual aufgetretenen Schädigungen mit 1 g pro Tag sich nicht signifikant von denen mit 3 g pro Tag unterscheiden. Von 150 Patienten, die 2 - 3 g Dihydrostreptomycin pro Tag über 5 - 6 Monate erhalten haben, fand GLOGIG (20) Hörschädigungen in 47 von 150 Fällen (= 31 %), bei denen die Hörverluste größer als 30 dB waren. Calorische Vestibularisierungen wurden nicht durchgeführt, doch wurden von den Patienten auch keine groben Vestibularisstörungen wie Drehschwindel, Erbrechen, Fallneigung und Ähnliches angegeben.

ERLAD (15) führte Untersuchungen an Patienten durch, die mit Viomycin behandelt wurden und fand, daß 27 von 152 Untersuchten (= 17,7 %) Hörverschlechterungen um mehr als 15 dB aufwiesen, jedoch in keinem Fall Vestibularisschäden.

Als extreme Befunde seien noch erwähnt:

BENNETZ (22) findet Cochlearisschäden nach Dihydrostreptomycintherapie, jedoch erst bei einer Gesamtdosis über 200 g (1-2 g pro Tag = 15 - 30 mg pro kg Körpergewicht).

Dagegen berichtet STAUDT (68) von einem Fall, bei dem schon nach 1,5 g Streptothienat eine zeitweilige Gleichgewichtsstörung und eine leichte bis mitteltiefe Schallleitungs- und -empfindungsschwerhörigkeit beobachtet werden konnte.

ARCY (30) konnte anhand audiometrischer Untersuchungen bei 110 Patienten die unter Dihydrostreptothienat-Thera-

pie standen, zu folgenden Ergebnissen:

- a) die toxische Wirkung auf das Innenohr ist weniger ausgeprägt und tritt erst bei sehr viel höheren Dosen auf als bei Dihydrostreptomycin,
- b) bei bereits manifesten Innenohrschäden kann es durch die Verabreichung von Dihydrostreptothemat nicht nur nicht zu einer Verschlechterung, sondern gelegentlich sogar zu einer Besserung der audiometrischen Ergebnisse kommen.

Es darf mit JATMO (30) zusammengefaßt werden: Das Auftreten der zahlenmäßig (im Vergleich zu Vestibularisschäden) geringen Hörstörungen ist bei dem in Anlehnung an FANCONI benutzten Dosierungsschema unberechenbar und wird wahrscheinlich auch von individuellen Faktoren bestimmt. Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes des Patienten, seines Alters, Art und Schwere seiner Erkrankung, der Empfindlichkeit der vorliegenden Keimart lassen sich folgende Richtlinien für die Dosierung einer Therapie mit Streptomycinen aufstellen (73):

	durchschnittl. Tagesdosis	in mg/kg Körper- gewicht	Dosierungs- intervall in Stunden
Maximal	2 - 2,5 g	30 - 35	6 - 8
Optimal	1 - 1,5 g	14 - 20	8 - 12
Minimal	0,5 g	8	(12) 24

6. Empfehlungen zur Therapie mit ototoxisch wirkenden Tuberkulostatika

Von zahlreichen Empfehlungen, die eine Innenohr -
toxikation durch Streptomycine verhindern oder

mildern sollen, seien hier einige aufgeführt.

So rät THIELEMAN (19) bei Beginn eines Spontan-nystagmus sofort Streptomycin abzusetzen, nach 8 - 10 Tagen könne man wieder unbeschadet größere Mengen geben. Ebenso soll der Otologe nach JATHO (30) - zur Unterbrechung der Streptomycinkur raten, bevor eine Hörstörung manifest wird, bevor also auch ein Hörverlust im Bereich des Sprachgehörs aufgetreten ist. Daher ist eine laufende audiometrische Kontrolle des Gehörs während der Streptomycingabe etwa nach jeweils 10 g erforderlich (18). Die audiometrische Prüfung gilt als objektive Methode zur Früherkennung der Funktionsstörung (12). Nach Absetzen der Streptomycintherapie kommt es zu Besserung des Nystagmus, der Koordinationsstörung und der subjektiven Beschwerden (70).

Bei der Suche nach der toxischen Minimaldosis weist LINDEN (41) darauf hin, daß der therapeutische Effekt der Streptomycintherapie bei Tagesdosen von nur 0,5 g - weder bei Kehlkopf-tbc, noch bei Lungen-tbc - im ganzen nicht schlechter sei, als der höherer Dosen, wie zahlreiche Tuberkulose-Spezialisten versichert hätten. Allerdings trete die Wirkung nicht so schlagartig ein, wie bei höheren Dosen, dafür wisse man aber, daß neurotoxische Nebenwirkungen weitgehend vermieden werden.

Im übrigen wird die Forderung erhoben (57), Streptomycin ausschließlich bei der Tuberkulose anzuwenden und besonders aus der Kinder-Praxis Streptomycin-Kombinationspräparate zu "

gunsten anderer Antibiotika zu verbannen.

Es ist weiter bekannt, daß Streptomycin den Nervus vestibularis stärker schädigt, als den Nervus cochlearis (31, 53). Bei Dihydrostreptomycin liegen die Verhältnisse umgekehrt. Da schäden des Nervus vestibularis durch die Aktion peripherer Rezeptoren und die Kontrolle des Auges zumindest teilweise ausgeglichen werden können, nicht aber der Verlust des Hörvermögens, wird empfohlen, die Anwendung von Dihydrostreptomycin auf die seltenen Fälle einer Streptomycin-Resistenz, oder Streptomycinallergie zu beschränken.

Dabei sei noch darauf hingewiesen, daß - bei voller klinischer Wirksamkeit - Dihydrostreptothanat (38) weniger Schädigungen des Hörorgans hervorruft, als die bisher gebräuchlichen Präparate.

Als ultima ratio empfiehlt RAUCH (68) bei Innenohrtoxikation durch streptomycineshaltige Präparate einen Perilymph austausch.

7. Abhängigkeit des Auftretens einer Innenohrintoxikation von anderen Faktoren

Die toxischen Nebenwirkungen bei der Streptomycintherapie sind annähernd proportional den angewandten Mengen, sowohl in Bezug auf Hörstörungen, als auch auf die Gleichgewichtsstörungen (17). Jedoch wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß nicht nur die Tagesdosis bzw. die Gesamtdosis ausschlaggebend für die Häufigkeit der Störungen ist, sondern auch andere Faktoren.

So muß bei wiederholten Streptomycinkuren meist mit

besonderen Auftreten von neurotoxischen Erscheinungen gerechnet werden (25). DECHER (10) fordert deshalb, daß otoneurologische Untersuchungen spätestens nach einer Gesamtdosis von 17 g Streptomycin durchgeführt werden sollen und hält diese Maßnahmen bei Streptomycin vorbehandelten Patienten für besonders wichtig. Eine gute Verträglichkeit des Streptomycins ist vor allem von einer normalen Nieren- und Ausscheidungs-funktion abhängig (10, 24, 71), deren Kontrolle daher bei Streptomycinbehandlung sehr wichtig erscheint (2). Durch eine vorliegende Nierenschädigung wird die toxische Minimaldosis stark herabgesetzt (10). Eine renale Insuffizienz, die sich durch hohe Streptomycinkonzentrationen im Blut nachweisen läßt, erfordert das Absetzen der Droge (9).

Auch das Alter ist einer der Faktoren, der bei der Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen bei Streptomycintherapie eine Rolle spielt. So sind nach GRAF (24) Kinder unter 10 Jahren weniger empfindlich als ältere Patienten. Bei jungen Patienten klingt das einmal entstandene Schwindelgefühl im Verlauf von Wochen ab, im mittleren Alter nach Monaten allmählich, ohne jedoch ganz zu verschwinden (2, 64).

ERLAD (15) und GRAF (24) betonen, daß hinsichtlich der individuellen Empfindlichkeit außerordentliche Schwankungen bestehen. PODVINEC (57) mißt einem familiären disponierenden Faktor große Bedeutung zu, wobei an eine Steuerung des Metabolismus der Elektrolyte zu denken ist.

Da eine ototoxische Wirkung nur bei manchen Personen auftritt, und die nach Streptomycin auftretenden Gehörschädigungen nicht im direkten Verhältnis zur

applizierten Dosis des Antibiotikums steht, haben SAGALOVICH und KRASNOV (65) experimentell geprüft, ob das Auftreten von Taubheit nach Streptomycin mit einer veränderten Reaktionslage des Organismus während der Behandlung in Zusammenhang steht. In Tierversuchen haben sie die Veränderung der immunologischen Reaktionsfähigkeit an Kaninchen und Meerschweinchen durch Injektion von Pferdeserum erzielt. Die Hörfähigkeit dieser Tiere wurde aufgrund der Registrierung der mikrophonischen Potentiale der Schnecke bestimmt. Den durch Pferdeserum sensibilisierten Tieren wurde Streptomycin in toxischen Gaben eingespritzt (400 000 E pro kg). Es wurde festgestellt, daß allein die Sensibilisierung mit Eiweiß die Empfindlichkeit des Innenohres auf Ultratöne vergrößert. Streptomycin in toxischen Gaben, i.m. verabreicht, verursachte eine Erniedrigung der Potentiale der Schnecke im Bereich der angewandten Frequenzen (250 - 20 000 Hz). Die Verminderung der Potentiale als Folge der Intoxikation mit Streptomycin bei sensibilisierten Tieren ist schneller, als die Erniedrigung der Potentiale bei nicht sensibilisierten Tieren. Die Erniedrigung der Potentiale steht im Zusammenhang mit dem Grad der Sensibilisierung.

8. Versuche, die Ototoxizität herabzusetzen

Zu der Frage, wie man die Ototoxizität des Streptomycins herabsetzen könnte, veröffentlichten MALLON und andere (1) ihre experimentellen Versuche einer Behandlung mit Streptomycin und Vit. B₁₂ bei

100 Meerschweinchen. Nachdem sich dabei sowohl die präventive als auch die curative Wirkung des Vit. B₁₂ bei Streptomycinschäden praktisch als null erwiesen hat, folgern die Verff.:

1. Die Toxizität des Streptomycins, zumindest beim Meerschweinchen, ist geringer als bisher vermutet,
2. wenn sie überhaupt (anscheinend nur bei spezifisch sensiblen Tieren) auftritt, dann nur nach einer relativ kurzen Zeit von 20 - 40 Tagen, später nicht mehr.
3. Die individuell so verschiedene Streptomycintoxizität bringt die Gefahr einer falschen Beurteilung des Wertes einer Schutzwirkung von Medikamenten mit sich. Nur eine genügende Zahl von Kontrolltieren kann vor Irrtümern bewahren.

MAKISE (46) berichtet von Untersuchungen des Hörvermögens von Patienten, die bis zu 30 g Dihydrostreptomycin erhalten hatten und einer Kontrollgruppe, die außerdem täglich 20 mg Vit. B₁ zusätzlich erhielt. Bei der ersten Gruppe fanden sich in mehreren Fällen nach der Behandlung subjektive, bleibende Hörverschlechterungen und Störungen in den hohen Frequenzen bei der audiometrischen Untersuchung. In der Kontrollgruppe fand sich lediglich einmal eine leichte Hörabnahme im Audiogramm. Man schloß daraus, daß die gleichzeitige Gabe von Streptomycin und Vit. B₁ eine Streptomycin-Schwerhörigkeit verhindern könne.

Weiter wurde in Versuchen an Hunden Gaben von Dihydrostreptomycin in verschiedener Dosierung mit und ohne gleichzeitige Verabfolgung von Vit. B₁ gegeben (47). Man kam zum Schluß, daß die eindeutig nachweisbare Hörschädigung durch Dihydrostreptomycin und gleich-

zeitige Gaben von Vit. B₁ verhindert werden kann. OZAKI (55) berichtet: Bei 10 von 29 Patienten, die wegen einer Lungen-tbc mit Dihydrostreptomycin oder kombiniert mit Streptomycin behandelt waren, trat eine Innenohrschwerhörigkeit nach verhältnismäßig kleinen Dosen (2 - 10 g) auf; es mußte also eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Streptomycin vorliegen. Der Verfasser empfiehlt eine Behandlung mit Vit. B₁ (täglich 100 mg), die aber beim Einsetzen der ersten Hörschäden beginnen muß. Es wird an Audiogrammen eine gute Hörbesserung nach Vit. B₁-Therapie gezeigt. Wenn bei 10 täglichen Audiogramm-Kontrollen überhaupt eine Besserung auftritt, sollte die Therapie bis zur vollständigen Heilung 1/2 Jahr lang fortgesetzt werden. Vit. B₁ wird auch zur Prophylaxe von Hörschäden empfohlen.

Über seine Erfahrungen aufgrund von Tierversuchen zur Herabsetzung der Ototoxizität von Streptomycin berichtet HOLZ (29): Meerschweinchen erhielten Streptomycin (10 mal 250 mg/kg) mit und ohne Zugabe von Ozothin. Am 11. Tag wurden Summenaktionspotentiale aufgezeichnet. Die Versuche wurden durch eine histologische Untersuchung der Schnecken abgeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, daß die Ototoxizität des Streptomycins durch Ozothin fast vollständig aufgehoben werden kann. Eine Einschränkung der bakterio-statischen Wirkung des Streptomycins unter gleichzeitiger Einwirkung von Ozothin war nicht nachweisbar.

TOBI (1) weist an Meerschweinchen durch Konzentrationsbestimmungen in der Perilymphe und im Serum nach, daß die Schutzwirkung des Ozothins nicht von Unterschieden in der lokalen oder allgemeinen Kon-

zentration des Streptomycins abhängig ist.

VON WOSTERHAGEN (74) untersuchte den Wirkungsmechanismus des Ozothins. Nachdem die fermenthemmende Wirkung des Streptomycins auf das Innenohr nachgewiesen war, wird histochemisch der Einfluß von Ozothin auf die Ototoxizität des Streptomycins an Meerschweinchen untersucht. Von den untersuchten Fermenten blieb nur die alkalische Phosphatase praktisch unbeeinflusst, während unspezifische Esterasen, β -Galaktosidase, β -Glukuronidase deutlich schwächer in den Strukturen des Innenohres nachweisbar waren. Cochlear und Vestibularorgan waren gleichsinnig betroffen. Eine sichere Schutzwirkung des Ozothins, besonders gegenüber den Strukturen der Cochlea, ließ sich jedoch im Vergleich zu nur mit Streptomycin behandelten Tieren nicht nachweisen.

MADONIA und CONTICELLO (45) versuchen die Ototoxizität des Dihydrostreptomycins durch einen Citrobioflavonoid-Komplex herabzusetzen. Aufgrund ihrer Versuchsergebnisse an Meerschweinchen stellen die Verfasser fest, daß bei den mit dem Citrobioflavonoid-Komplex behandelten Tieren die Dihydrostreptomycin-Schädigung geringer ist, als bei der Kontrollgruppe. Sie erklären diesen Effekt mit seiner Wirkung auf die Kapillaren und den Nucleoproteid-Metabolismus der Ganglienzelle.

II. Histologische und biochemische Veränderungen

1. Histologie und Histochemie des streptomycin- geschädigten Innenohres

Während man früher annahm, daß die Ototoxizität des Streptomycins, namentlich des Streptomycinsulfates, auf einer schädigenden Wirkung des zentralen Nervensystems und zwar des Nucleus ventralis Nervi VIII. beruht, (64), konnten zuerst CAUSSÉ (8) und BERG (6) im Jahre 1949 anhand histologischer Untersuchungen von streptomycinvergifteten Katzen- bzw. Mäusepräparaten zeigen, daß pathologische Veränderungen in erster Linie an den peripheren Sinnesendstellen im Innenohr auftreten. Dem klinischen Befund einer Unerregbarkeit der Labyrinth entsprachen im histologischen Schnitt des häutigen Labyrinths ein Fehlen der Cilien am Sinnesepithel der Cristae und Maculae, sowie Veränderungen von Kern und Cytoplasma der Sinneszellen selbst; außerdem wurde auch schon ein Zusammenhang zwischen Grad der Schädigung, Dosis und Einwirkungszeit des ototoxischen Antibiotikums beobachtet. Ein Hörverlust für hohe Töne konnte bei solchen Tieren beobachtet werden, die sehr hohe Dosen Streptomycinsulfat erhalten hatten (bezogen auf einen erwachsenen Menschen mit 70 kg Körpergewicht ca. 500 g in 127 Tagen). Im histologischen Schnitt der Cochlea fanden die Autoren bei solchen Tieren mehr oder weniger vollständiges Verschwinden der Cilien von äußeren und auch inneren Haarzellen, weitgehenden Schwund des Cytoplasmas der Sinneszellen, von denen meist nur noch der Kern übriggeblieben war, vor. Die Stria vascularis war hingegen unverändert.

Diese Befunde konnten bald auch von RUEDI und vielen anderen Autoren bestätigt und präzisiert werden (63,62). RUEDI, FURRER et al. fanden, daß in der Cochlea anfangs nur die äußeren Haarzellen degenerierten, erst später auch die inneren; ferner berichten sie von einer Beteiligung der Stria vascularis (63). H.H. LINDEMANN sah nach intratympanaler Instillation von Streptomycinsulfat im Tierversuch als erste Zeichen degenerativer Veränderungen der Sinneszellen im peripheren Gleichgewichtsorgan Kernschwellungen oder -agglomerationen und Verlagerung von Chromatin an den Kernrand, ferner eine Verklumpung und Auflösung der Zellhaare vor dem Zerfall der Kerne, schließlich vollständigen Zellzerfall. Die Vulnerabilität sei bei den Sinnesepithelien der Crista ampullaris am größten, es folgten die der Macula utriculi, schließlich die der Macula sacculi; die zentralen Abschnitte der genannten Gebiete seien vulnerabler als die peripher gelegenen (40).

Über die Reihenfolge der histologisch faßbaren Veränderungen in der Cochlea nach Streptomycinvergiftung berichten P. OSTYN und J. TYBERGHIEIN. Es resultiert eine aufsteigende Degeneration zunächst der äußeren Haarzellen von der Schneckenbasis zur -spitze, wobei zuerst die medial liegenden Zellen betroffen sind und die Zellen vom Typ A (nach der Art der Degeneration klassifiziert von SKITH und SJÖSTRAND) eine höhere Empfindlichkeit aufwiesen als die Zellen vom Typ B. Die Degeneration der inneren Haarzellen trete deutlich später auf, oft erst nach Untergang der äußeren. Die Stria vascularis zeige eine mit den Veränderungen der äußeren Haarzellen parallel ver-

laufende Degeneration, wobei es mitunter den Anschein habe, daß es zuerst zu einer Schädigung der Stria komme (54).

Nach H. ENGSTRÖM und A. KOMONEN sind in der Basalwindung der Schnecke ausschließlich die äußeren Haarzellen zerstört; diese Lokalisation ändert sich in höheren Windungen dahingehend, daß in der Schneckenspitze fast nur die inneren Haarzellen und die innerste Reihe der äußeren Haarzellen bei toxischer Streptomycineinwirkung degenerierten (13).

Die Elektronenoptik erlaubt weiteres Differenzieren:

Als erste Schädigungszeichen sah M. NAGABA Vakuolenbildungen und auch Veränderungen an den Mitochondrien der Haarzellen vom Typ I der Crista und Macula utriculi. " Es folgen Veränderungen an den der Endolymphseite zugewandten Membranen. Später zeigen sich an den oberen Abschnitten der Haarzellen protoplasmatische Ausstülpungen dieser Membranen. In diesem Stadium weisen die Haarzellen vom Typ II noch keine Schädigungen auf. Später sind deutliche Veränderungen auch am Kern der Haarzellen vom Typ I zu erkennen. Im fortgeschrittenen Schädigungsstadium finden sich schwere Zerstörungen im Bereich der Crista des horizontalen Bogenganges, die vor allem die Haarzellen vom Typ I, aber auch die vom Typ II betreffen. Darüber hinaus ist ein großer Teil der Typ I - Haarzellen an der Macula utriculi verschwunden, während sich in der Macula sacculi nur geringfügige pathologische Veränderungen feststellen lassen " (51).

" Sowohl funktionell wie histologisch zeigt sich eine deutlich stärkere Schädigung der vestibulären Sinnesepithelien gegenüber denen des Corti'schen

Organs - bei Vergiftung mit Streptomycinsulfat.
Nervenfasern und -endigungen bleiben unverändert."
(11).

2. Zur Frage der selektiv toxischen Wirkung von Streptomycin und verwandter Aminoglykosid-Antibiotika am Innenohr

Die Tatsache der selektiven Schädigung des Innenohres durch Streptomycin und verwandte Aminoglykosid-Antibiotika hat in der Literatur verschiedene Erklärungen gefunden.

H. SPOENDLIN kam in seinen ausführlichen Untersuchungen zur Frage der Ototoxizität von Streptomycin zu folgenden Ergebnissen:

1. " Die primär sichtbaren Schädigungen liegen im Zellkern. Es folgen die Ribosomen und die Ergastoplasmamembranen. Veränderungen wie Vakuolisierung des Zytoplasmas und Ausstoßen von Teilen des Zytoplasmas von der Zelloberfläche, sowie Mitochondrienschäden scheinen sekundärer Natur und unspezifisch zu sein. "
2. " Im Labyrinth besteht eine ausgesprochene selektive Anfälligkeit der Typ I - Haarzellen für Streptomycin - Schädigung. Die Nervenfasern und Nervenendigungen sind selbst gegen massivste Intoxikationen resistent. "

Auf Grund mikrobiologischer Studien scheint Streptomycin in der Bakterienzelle zwei Wirkungen zu haben:

1. Störung der ribosomalen Proteinsynthese, wobei die Synthese fehlgeleitet wird, sodaß unbrauchbare Proteine produziert werden.
2. Veränderung der Membranpermeabilität, möglicherweise bereits eine Folge der fehlerhaften Proteinsynthese.

Es gibt an sich keine Anhaltspunkte, einen grundlegend verschiedenen Mechanismus der Streptomycinwirkung auf gewisse Zellen der Säugetiere und auf Bakterienzellen anzunehmen. Aus der Beobachtung, daß bei akuter Streptomycinvergiftung der Zellkern und die Ribosomen - alles Strukturen, die im Dienste der Proteinsynthese der Zelle stehen - geschädigt werden, kann man schließen, daß Streptomycin in den vestibulären Haarzellen primär die Proteinsynthese stört. Im gleichen Sinne spricht auch die Tatsache, daß die Nervenendigungen und Nervenfasern, welche im Gegensatz zu den Sinneszellen keine Ribosomen enthalten und selbst kein Protein synthetisieren, gegen Streptomycinschädigungen resistent sind. (66)

In histochemischen Untersuchungen von GÓZDIK und ZOHRIERKIEWICZ wurden die Aktivitäten verschiedener Enzyme in verschiedenen Zellen des Innenohres nach Streptomycinvergiftung gemessen. Es zeigte sich hierbei ein Fehlen der aktiven Succinat-Dehydrogenase in den Haarzellen, was für eine Störung des oxygenen Metabolismus spricht; die Aktivität dieses Enzyms im Ganglion spirale und in der Stria vascularis blieb dagegen regelrecht. Insbesondere in den Haarzellen der Basalwindung konnte eine ausgesprochen erhöhte Aktivität der LDH registriert werden, als Ausdruck einer vorübergehenden Intensivierung des anaeroben Metabolismus. (17)

Auch EL-MLOPTY ALY und EL-SERAFY konnten bei Untersuchungen von Mäuschenpräparaten der Cochlea in der Warburg'schen Apparatur einen geringeren Sauerstoffverbrauch nach Streptomycinvergiftung feststellen; sie beobachteten, daß Streptomycin in die Reaktion

Brenztraubensäure - Oxallessigsäure eingreift und glauben, daß es sich hier um die Hemmung eines intermediären Stoffwechselproduktes handelt, das nur die streptomycinempfindlichen Bakterienzellen und die Sinneszellen des Innenohres besitzen sollen. (49)

H. KRAUS und G. DOEMING kamen anhand cytophotometrischer RNA-Bestimmungen am häutigen Innenohr des Meerschweinchens zu dem Ergebnis, daß die Ribosomen der Sinneszellen im Innenohr vergleichsweise um den Faktor 2,8 bis 7,7 mehr mit Proteinsynthese belastet sind als die Ribosomen in Fibrozyten oder Zellen der Stria vascularis. Aus dieser erhöhten Proteinsyntheseaktivität in den Sinneszellen läßt sich die besondere Empfindlichkeit dieser Zellen gegen das die Proteinsynthese hemmende Streptomycin wenigstens zum Teil erklären (34).

3. Das pharmakokinetische Verhalten von Streptomycin am Innenohr

Zur Klärung der selektiven Ototoxizität des Streptomycins darf der pharmakokinetische Aspekt nicht außer Acht gelassen werden. Dies klären Arbeiten von H. STUPP, S. RAUCH et al. (69) und von A. MEYER zum GOTTESBERGE und H.F. STUPP (48) auf:

"Ausgehend von der Tatsache, daß die Wirksamkeit eines Pharmakons zum großen Teil von seiner Konzentration am Wirkungsort abhängt, war man veranlaßt, die Streptomycinkonzentration in Peri- und Endolymph zu messen. Die Aminoglykosid-Antibiotika sind strukturell

wie auch in ihrem pharmakokinetischen Verhalten dem Inulin sehr ähnlich; sie sind ebenfalls nicht resorbierbar und können auch nicht sezerniert werden: als Substanzen des Extrazellulär-raumes können sie nur durch Diffusion und Filtration in die Innenohrflüssigkeiten gelangen. Bei gleicher, d.h. äquimolarer Dosierung und im niedrigen, toxisch nicht wirksamen Bereich verhält sich beispielsweise Kanamycin sehr ähnlich wie Inulin, das nach Untersuchungen von STUPP zwar ohne Schwierigkeiten in die Perilymphe, aber sehr schwer wieder herausgelangt. Die verzögerte Ausscheidung ist eine Folge unzureichender Rückresorption. Die Kanamycinkonzentration in der Innenohrlymphe ist außerordentlich hoch und übertrifft diejenige anderer Organe und des Blut- bzw. Serumspiegels um ein Vielfaches. Die Verweildauer ist ungewöhnlich lang. Noch deutlicher kommt dieser Kumulationsprozess bei der für tierexperimentelle Untersuchungen üblichen ototoxischen Dosierung zum Ausdruck.

Ergänzend zu den tierexperimentellen Befunden wurden von A. MEYER ZUM GOTTESBERGE und H.F. STUPP analoge Untersuchungen am Menschen durchgeführt, und zwar an Otosklerosepatienten, bei denen anlässlich einer hörverbessernden Operation (Stapedektomie) Perilymphe entnommen werden konnte. Die Patienten erhielten eine einmalige Injektion von Streptomycinsulfat in normaler therapeutischer Dosierung von 20 mg/kg, und zwar eine Gruppe zwei Stunden, eine andere Gruppe fünf Stunden vor der Perilymphabnahme. Im Gegensatz zum Streptomycin-

sulfatblutspiegel, der zwischen zwei und fünf Stunden post injectionem wenig abnimmt (24 γ /ml auf 20 γ /ml), steigt die Konzentration in der Perilymphe von 10 γ /ml auf über 26 γ /ml an.

Auffallend sind bei diesen Versuchen am Menschen die ungewöhnlich großen Schwankungen der Perilymphe-konzentration bei den einzelnen Versuchspersonen (die Blutspiegel waren weitgehend konstant, sodaß eine renale Ausscheidungsstörung als Ursache ausgeschlossen werden konnte). Man muß sich fragen, ob die bei einigen Menschen vorkommenden extrem hohen Streptomycinkonzentrationen im Innenohr für die in der Klinik gelegentlich schon bei kleiner Dosis völlig unerwartet auftretenden Innenohrschädigungen verantwortlich gemacht werden können. Damit könnte möglicherweise ein Phänomen erklärt werden, für das man sonst nur die Bezeichnung "individuelle Überempfindlichkeit" hat. (48)

Zu alledem meint SPOENDLIN:

" Obschon die Streptomycinanreicherung ein Faktor der ototoxischen Wirkung des Streptomycins sein kann, ist damit noch nicht die selektive Empfindlichkeit der Sinneszellen gegenüber den Stützzellen und den Nervenfasern sowie die deutliche Prädisposition des Befalles der Typ I.- Haarzellen in den vestibulären Sinnesepithelien und der äußeren Haarzellen im Corti'schen Organ (66) erklärt. Es besteht zweifellos eine zellspezifische, wahrscheinlich an die Eigenart des Proteinstoffwechsels der Zelle gebundene Empfindlichkeit der Sinneszellen im Innenohr. Eine gewisse Korrelation zwischen Intensität des Proteinstoffwechsels der verschiedenen Zellen des Innenohres und ihrer Anfälligkeit gegenüber Streptomycin scheint zu bestehen (66).

4. Korrelation zwischen klinischen Zeichen und histologischen Befunden am Innenohr des mit Streptomycin behandelten Menschen

Dereits aus dem Jahre 1951 stammen Untersuchungen von K. GRAF über eine Korrelation von klinischen Zeichen und histopathologischen Befunden des Innenohres an Tuberkulosepatienten, die bis zu mehreren Monaten ante finem mit Streptomycin behandelt worden waren. Die Applikation war intramuskulär, in den meisten Fällen zusätzlich intralumbal (4-6 g) erfolgt.

Klinischer Symptomlosigkeit entsprach in jedem Falle ein negativer pathologischer Befund.

Bei vestibulärer Unerregbarkeit waren an Maculae und Cristae die Sinneszellen und Sinneshaare reduziert, während bei nur abgeschwächtem, aber deutlich vorhandenem calorischen Reiznystagmus die Maculae reichlich Sinneszellen aufwiesen, jedoch die Sinneshaare leicht reduziert schienen.

Völliger Taubheit stand ein Fehlen der Sinneszellen und -haare in Basal- und Mittelwindung der Cochlea gegenüber, während bei einem Patienten, dessen Gehör vor dem Tode lediglich eingeschränkt war, kein histopathologischer Befund erhoben werden konnte.

Bei den ertaubten Patienten war außerdem eine Atrophie der Stria vascularis im Bereich von Basal- und Mittelwindung festzustellen. (26)

III. Histopathologie des lärmgeschädigten Innenohres

Von hohem klinischem Interesse ist die Frage, ob Streptomycin- und Lärmschäden am Innenohr kummulieren können. Ist ein Patient mit einem Lärmvorschaden, manifestiert durch eine mehr oder minder ausgeprägte C_5 - Senke im Audiogramm, mehr gefährdet als der Hörgesunde, eine streptomycinbedingte Hörverschlechterung zu erleiden ?

Die histologisch faßbaren Veränderungen des Lärmschadens beginnen mit einer Deformierung und Quellung der äußeren Haarzellen und der marklosen Nervenfasern und führen schließlich zu ihrem Zerfall (43). Im weiteren Verlauf werden auch die inneren Haarzellen geschädigt, zuletzt der Stützapparat des Corti'schen Organs. ENGSTRÖM und ADES (14) sahen im Elektronenmikroskop nach Beschallung Kernveränderungen in den Haarzellen mit Verlagerung der Chromatinsubstanz und SPOENDLIN (66) bemerkte in den äußeren Haarzellen osmophile Granula, vorwiegend innerhalb der Mitochondrien. Auch BECK, VOSTEEN und LEINHARDT (3,72,35,36,37) berichten, daß außer Kernschwellungen noch Anschwellungen der Mitochondrien auftreten, die ihrerseits Träger der Oxidationsfermente sind. BECK (3) stellte nach Beschallung in Plasma und Kern von Haarzellen wie auch Ganglienzellen und in der Stria vascularis Störungen des Nucleoproteinstoffwechsels fest. Schwell- und Schrumpfkernse seien jedoch keine beschallungsspezifische Antwort der Haarzellen.

Inwieweit durch Geräuschbelastungen Verengungen

oder Erweiterungen der Stria - Gefäße stattfinden, ist noch nicht endgültig geklärt (43).

EDOCK und MIENLER (4) fanden als erstes Zeichen einer Funktionsminderung an den äußeren Haarzellen eine Abnahme von Eiweiß und RNS im Plasma. Bei stärkerer akustischer Belastung treten deutlichere Stoffwechselstörungen mit schweren Veränderungen der äußeren Haarzellen auf. Die Autoren glauben,² daß die Beeinträchtigung der Innenohrfunktion nach Beschallung vornehmlich durch Veränderung der Stria vascularis bedingt ist.

Nach den neuesten Vorstellungen soll es unter akustischer Belastung zu Durchblutungsstörungen in der Stria vascularis und damit zu einem Abfall der Sauerstoffabgabe in die Endolymphe kommen, was eine Hypoxidose im Corti'schen Organ mit nachfolgender Störung des Energie- und Eiweißstoffwechsels bedeutet, da mangels eigener Blutgefäße das Corti'sche Organ auf die Sauerstoffversorgung aus der Endolymphe angewiesen ist (43).

L. FALTYNEK und C. VESLEY (16) haben im Experiment an der Meerschweinchen cochlea gezeigt, daß i.v. - Gaben von ATP und AMP die durch vorangegangene Vertäubung infolge Sauerstoffmangels herabgesetzte elektrophysiologische Funktion der Schnecke wieder verbessern. Ohne vorherige Vertäubung hat ATP keine nennenswerte Wirkung auf das Hörvermögen.

Mikropathologisch und histochemisch scheinen also durchaus Voraussetzungen für eine gegenseitige Begünstigung von Lärm- und Streptomycinschäden gegeben zu sein.

B) Eigene Ergebnisse

Cochleaschädigungen unter Therapie mit ototoxischen Tuberkulostatika

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse laufender audiometrischer Kontrollen bei Tuberkulosepatienten mitgeteilt, die im Zentralkrankenhaus Gauting während der Jahre 1968 bis 1970 mit Streptomycines - Abkömmlingen (Aminoglykosidantibiotika) behandelt wurden. Verabreicht wurden zumeist die pantothen-säuren Salze von Streptomycin, Dihydrostreptomycin und Viomycin, sowie das Antibiotikum Capreomycin, in Dosierungen von 3 x 1g / Woche, 0.5g / die und 1g / die. In Ausnahmefällen waren Tagesdosen von 2g gegeben worden. Häufig wurde die Dosierung von anfangs 1g / die nach einem bis zwei Monaten auf 3 x 1g / Woche umgestellt. Viomycin wurde fast ausschließlich in Dosen von 3 x 1g / Woche verabreicht. Der Bereich der applizierten Gesamtdosen erstreckt sich von weniger als 10 g bis über 200 g. Die Applikation erfolgte intramuskulär.

Bei rund 15 % der beobachteten Patienten wurden (in erster Linie aus Gründen der Resistenz) nacheinander verschiedene Präparate aus der Reihe der Streptomycines - Abkömmlinge angewandt. Eine gleichzeitige Verabreichung von zweierlei Vertretern der genannten Gruppe ist nur in einigen Fällen erfolgt.

Von den sehr zahlreich zur Verfügung gestandenen Krankengeschichten waren 1477 Fälle statistisch verwertbar. Von diesen 1477 Patienten hatte sich bei 6.6 % der audiometrische Befund während der Behandlungszeit verschlechtert, und zwar meistens in Form eines Hörverlustes im Hochtonbereich, der überwiegend zwischen 10 und 25 dB, seltener bis zu 40 oder 50 dB betrug.

Die Bedeutung einer Begleittherapie mit Vitamin B₆

Im Rahmen der Polyneuropathie - Prophylaxe bei gleichzeitiger Therapie mit Isoniacid hatten 413 der beobachteten Patienten Vitamin B₆ (Pyridoxin) in Tagesdosen zwischen 40 und 120 mg erhalten. In diesem Kollektiv konnte nur bei 3.4 % eine Hörverschlechterung nachgewiesen werden. Demgegenüber steht eine Gruppe von 1064 Patienten ohne zusätzliche Vitamin B₆ - Therapie, die mit einer Quote von 7.8 % Cochlearisschädigungen belastet war.

Aus diesen Zahlen kann auf eine günstige Wirkung von Vitamin B₆ auf die Verhinderung von Hörschäden während einer Behandlung mit ototoxischen Tuberkulostatika geschlossen werden. Die Häufigkeit von Hörschädigungen wurde um mehr als die Hälfte reduziert.

Vitamin B₁ kam bei den beobachteten Patienten nicht zur Anwendung.

Mit Vitamin B₁₂ wurde nur in wenigen Fällen und erst nach manifest gewordenem Hörschaden therapiert; zugleich wurde auch das ototoxische Antibiotikum abgesetzt, weitere audiometrische Kontrollen sind lückenhaft. Zu Angaben aus der Literatur (1,39,46) kann somit nicht Stellung genommen werden.

Für die weitere Differenzierung der Ergebnisse ist es zweckmäßig, die Patienten in Gruppen mit bereits bestehendem Hörschaden ("Vorschaden") und "ohne Vorschaden" zu unterteilen, denn es hat sich gezeigt, daß bei Patien-

ten, die bereits vor der Behandlung mit einem ototoxischen Antibiotikum eine Innenohrschwerhörigkeit aufwiesen, zusätzliche toxische Hörschäden etwa dreimal so häufig auftraten, als dies bei primär Hörgesunden der Fall war: Ohne Vorschaden waren 1045 Patienten, bei ihnen resultierte in 4.1 % eine Hörverschlechterung, während von 432 Patienten mit Vorschaden 12.5 % eine Hörverschlechterung aufwiesen. (Siehe Abb. 1)

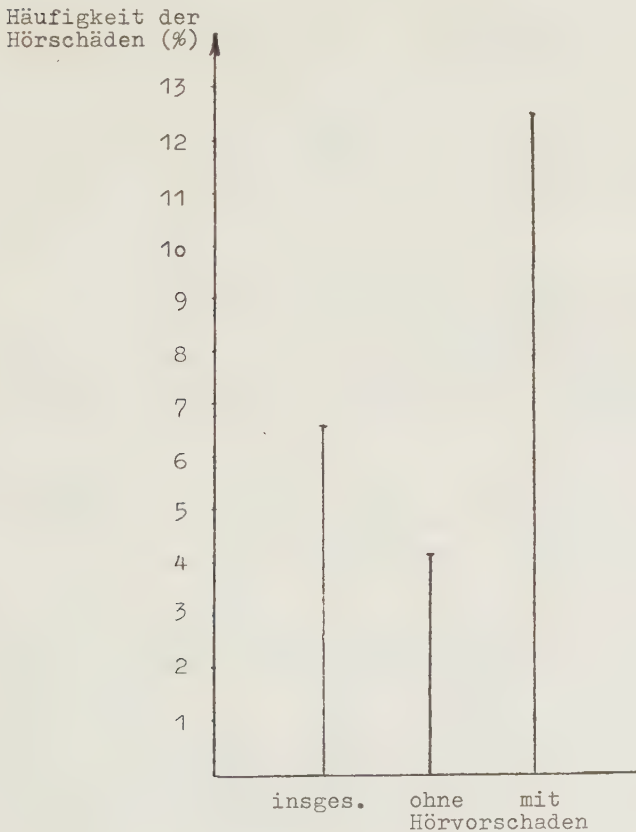


Abb. 1

Häufigkeit und Verteilung von toxischen Hörschäden
am primär intakten Innenohr, hervorgerufen durch
Tuberkulostatikatherapie

Bei 43 von 1045 Patienten (= 4.1 %) trat im Verlauf der
Tuberkulostatikatherapie eine Verschlechterung des Hör-
vermögens in Form einer Innenohrschwerhörigkeit auf. Bei
all diesen Patienten war zu Beginn der Therapie ein nor-
maler audiometrischer Befund erhoben worden.

Es wurde geprüft, ob und in wie weit diese Schädigungs-
quote von 4.1 % durch verschiedenartige Einflüsse wie
Alter, Dosierung, Wahl des Präparates, Begleittherapie
etc. modifiziert wird.

1. Einfluß einer Begleittherapie mit Vitamin B₆

Vor allem am primär gesunden Innenohr konnte eine Schutz-
funktion von Pyridoxin deutlich erwiesen werden: Die Häu-
figkeit der toxischen Schäden wurde um über 70 % vermin-
dert.

In nachstehender Tabelle ist die Gesamtdosis (gemittelter
Wert) aller beobachteter Patienten im Vergleich zu denen
mit einem toxischen Hörschaden aufgeführt.

	Anzahl d.Pat.	$\overline{\text{GD}}$	davon Hörsch.	Häufigk. (%)	$\overline{\text{GD}}$
insgesamt	1045	75g	43 =	4.1 %	78g
mit Vitamin B ₆	274	72g	4 =	1.5 %	50g
ohne Vitamin B ₆	766	76g	39 =	5.1 %	81g

$\overline{\text{GD}}$ = Gesamtdosis (gemittelter Wert)

Siehe auch Abb. 2 !

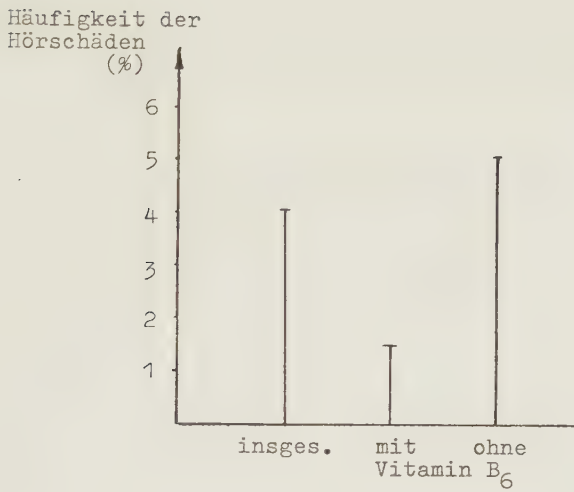


Abb. 2

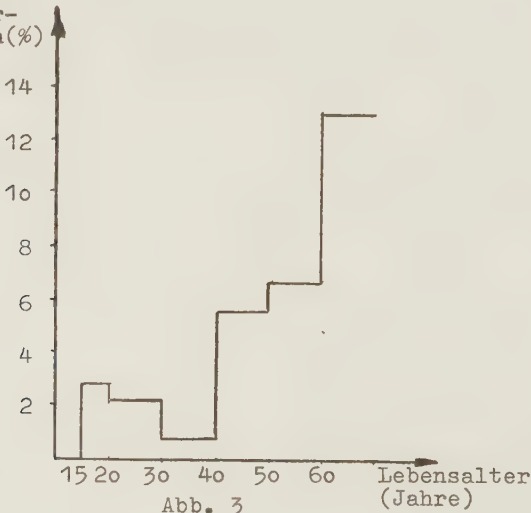
2. Die toxische Wirkung der Aminoglykosidantibiotika am Innenohr in Korrelation zum Lebensalter des Patienten

Die jüngsten beobachteten Patienten waren 15 Jahre alt, zu der Behauptung, Kinder unter 10 Jahren seien weniger "streptomyzinempfindlich" als ältere Patienten, kann somit nicht Stellung genommen werden (24).

Unsere katamnestischen Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

Alter d.Pat.	Anzahl d.Pat.	davon Hörschaden	(%)
15 - 20	69	2	2.9 %
20 - 30	319	7	2.2 %
30 - 40	249	2	0.8 %
40 - 50	162	9	5.6 %
50 - 60	120	8	6.7 %
über 60	126	15	13.1 %

Häufigkeit
der Hör-
schäden(%)



Danach scheint die Cochlea des noch nicht 30jährigen und vor allem die des jugendlichen Patienten empfindlicher auf die fraglichen Antibiotika zu reagieren als die des 30 - 40jährigen. Ab dem 40. Lebensjahr traten toxische Hörschäden zunehmend häufiger auf. Bei jedem siebenten Patienten, der das 60. Lebensjahr überschritten hatte, wurde ein Hörverlust registriert.

3. Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und Auftreten von Hörschäden

Es stellte sich die Frage, ob ab einer bestimmten Gesamtdosis des ototoxischen Antibiotikums die Häufigkeit der Hörschädigungen deutlich erhöht und hinsichtlich der Gesamtdosis eine Toxizitätsgrenze festzustellen war. Die Werte in folgender Tabelle wurden aus der Zahl der aufgetretenen Hörverschlechterungen innerhalb einer Dosierungsgruppe (0 - 30 g, 30 - 60 g usf.) und der Anzahl all der Patienten ermittelt, die mindestens diese Antibiotikumgesamtdosis bekommen haben.

Gesamtdosis	Anzahl d. Patienten	davon hatten Hörschaden	(%)
0 - 30 g	1045	7	0.7 %
30 - 60 g	845	7	0.8 %
60 - 90 g	553	14	2.5 %
90 - 120 g	349	2	0.6 %
120 - 150 g	210	2	1.0 %
150 - 180 g	108	6	5.6 %
180 - 210 g	41	2	4.9 %
210 - 240 g	17	1	5.9 %

Siehe auch Abb. 4 !

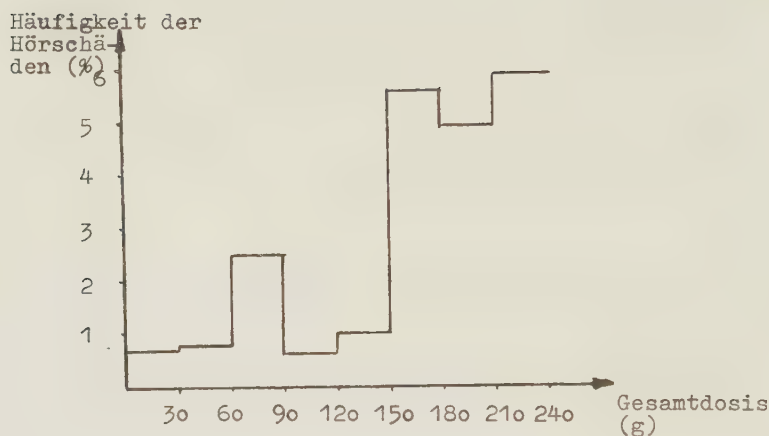


Abb. 4

Es zeigte sich, daß im Vergleich zu Gesamtmengen von weniger als 60 g die Häufigkeit eines auftretenden Hörverlustes bei einer Gesamtdosis zwischen 60 und 90 g auf einen 3 - 4 fachen Wert ansteigt. Zwischen 90 und 150 g treten Hörschäden wieder weniger oft auf, es werden ähnliche Werte wie bei Gesamtdosen unter 60 g erreicht. Erst ab einer Verabreichung von insgesamt mehr als 150 g Antibiotikum steigt die Häufigkeit sehr stark an - vergleichsweise auf einen 6 - 7 fachen Wert, der dann auch bei noch höheren Gaben annähernd konstant bleibt. Als Erklärung für den bei einer Gesamtdosis von 60 - 90 g auftretenden Häufigkeitsgipfel liegt es nahe, die Annahme einer "individuellen Überempfindlichkeit" zu diskutieren, die, wie im Kapitel über das pharmakokinetische Verhalten der Aminoglykosidantibiotika beschrieben, von MEYER ZUM GOTTESBERGE eine gewisse Deutung gefunden zu haben scheint (48). Man könnte somit annehmen, daß jene Patien-

ten, die auf die fraglichen Präparate bereits bei einer Gesamtdosis von weniger als 90 g mit einem Hörverlust reagieren, die "überempfindlichen" sind, und daß für sie eine gewisse Toxizitätsgrenze bei 60 g Antibiotikum gefordert werden muß. Für den Rest der Patienten scheint erst ab einer Gesamtdosis von über 150 g eine erhöhte Gefahr für einen toxischen Hörschaden gegeben zu sein.

4. Unterschiedliche Toxizität der einzelnen Präparate bei Mono- und Kombinationstherapie am primär normalen Innenohr

Folgende Tabelle ermöglicht einen Vergleich der Präparate und der bei ihrer Anwendung wechselnden Häufigkeit von auftretenden toxischen Hörschäden. Zur besseren Beurteilung sind die gemittelten Werte der Einzel- und Gesamtdosen angegeben ($\overline{ED}$, $\overline{GD}$). Siehe auch Abb. 5 !

Präparat	Anzahl d. Pat.	$\overline{ED}$	$\overline{GD}$	davon Hörsch. (%)	$\overline{ED}$	$\overline{GD}$
Streptomycin	364	0.93g	69g	29 = 3.3 %	0.93g	64g
Capreomycin	35	0.95g	46g	1 = 2.9 %	1.00g	45g
Viomycin	19	0.63g	34g	1 = 5.3 %	0.50g	85g
Dihydrostreptom.	12	0.71g	94g	1 = 8.4 %	1.00g	15g
Streptomycin + Viomycin	48	0.93g 0.67g	62g 42g	3 = 6.3 %	0.83g 0.50g	55g 32g
Streptomycin + Capreomycin	40	0.92g 0.93g	74g 54g	7 = 17.5 %	0.75g 0.80g	112g 89g
Streptomycin + Dihydrostreptom.	15	0.97g 0.92g	42g 48g	1 = 6.7 %	1.00g 1.00g	99g 109g
Streptomycin + Viomycin + Dihydrostreptom.	12	0.92g 0.71g 0.88g	74g 62g 73g	0 = 0.0 %	--	--
insgesamt Monotherapie	930		68g	32 = 3.4 %		62g
insgesamt Mischtherapie	115		119g	11 = 9.6 %		143g
insgesamt	1045		73g	43 = 4.1 %		82g

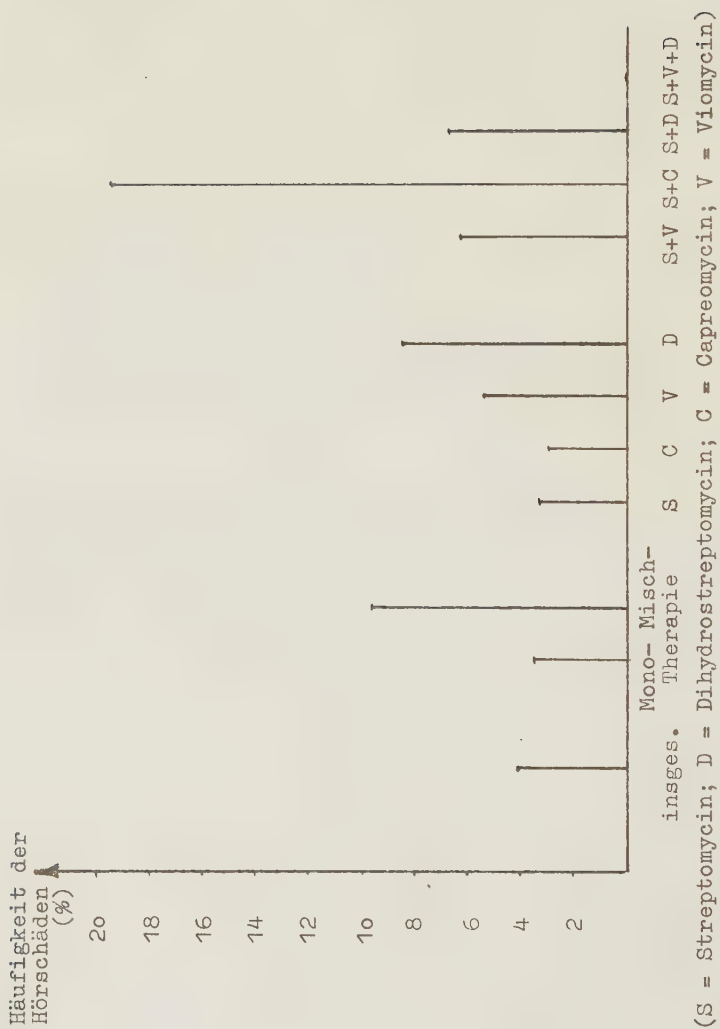


Abb. 5

Wie auch in Abb. 5 nochmals verdeutlicht, erwies sich eine Monotherapie mit Streptomycin oder dem tuberkulostatisch weniger wirksamen Capreomycin als am wenigsten ototoxisch. Im Falle des Streptomycins liegen die Ergebnisse mit einer Häufigkeit von 3.3 % Hörschädigungen im Vergleich zu anderen Autoren wesentlich günstiger: 7.2 % (60), 7.8 % (18), 9 % (58) und 10 % (31,39). Die schon vielfach beschriebene erhöhte Cochleotoxizität von Dihydrostreptomycin (28,31,39,44,53,71) konnte bestätigt werden (8.4 %).

Unter Berücksichtigung der angegebenen Parameter Einzeldosis und Gesamtdosis können im Wesentlichen zwei Aussagen gemacht werden:

1. Zwischen der Einzeldosierung und der Häufigkeit der aufgetretenen Hörschäden im Rahmen der hier verabreichten Tagesgaben ergab sich keine Korrelation. Lediglich für Dihydrostreptomycin scheint eine tägliche Gabe von 1g eine erhöhte Gefährdung zu beinhalten.
2. Vergleicht man die Schädigungsquoten mit den entsprechenden Gesamtdosen, so fällt eine weitgehende Parallelität auf. Die vermeintlich höhere Toxizität der Antibiotika bei einer Kombinationstherapie dürfte dadurch weitgehend erklärbar sein, daß im Falle einer (zeitlich folgenden) kombinierten Anwendung mehrerer Präparate insgesamt sehr viel höhere Gesamtdosen erreicht worden sind. Ein Grund für die auffallend vielen Hörverschlechterungen bei Kombination von Streptomycin und Capreomycin dürfte unter anderem in der sehr hohen Dosierung des Streptomycins speziell bei den betroffenen Patienten ($\overline{GD} = 112 \text{ g}$) zu suchen sein.

Kombinationen von Streptomycin und Viomycin bzw. Dihydrostreptomycin scheinen sich bei Applikation größerer Gesamtmengen am besten bewährt zu haben.

Daß bei der Dreierkombination: Streptomycin, Viomycin und Dihydrostreptomycin mit einer mittleren Gesamtdosis von insgesamt 196 g kein einziger Hörschaden aufgetreten ist, dürfte u.U. einer Zufälligkeit der kleinen Zahl anheimzustellen sein.

Häufigkeit und Verteilung von toxischen Hörschäden
am vorgeschädigten Innenohr,
hervorgeufen durch Tuberkulostatikatherapie

Bei dieser Gruppe von Patienten war bereits zu Beginn der Therapie mit Streptomycin oder einem anderen ototoxischen Tuberkulostatikum eine Innenohrschwerhörigkeit im Audiogramm manifest gewesen.

Es hat sich als sinnvoll erwiesen, die Hörvorschäden in zwei Gruppen einzuteilen:

1. Patienten mit Lärmschwerhörigkeit

Audiogrammbefund: Zumeist Senke im Bereich um 4000 Hz ("G₅ - Senke")

2. Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit, deren Ursache nicht näher bekannt ist.

Audiogrammbefund: Hörschwelle liegt unterhalb einer dem Alter entsprechenden Toleranzgrenze.

Es konnte nachgewiesen werden, daß Patienten mit bereits vermindertem Hörvermögen (Innenohrschwerhörigkeit) auf die fraglichen Tuberkulostatika häufiger mit einer weiteren Hörverschlechterung reagieren als solche ohne Hörvorschäden. Dabei ist das lärmvorgeschädigte Ohr weniger anfällig als das in Gruppe 2 beschriebene.

Siehe hierzu folgende Tabelle sowie Abb. 6!

	Zahl der Patienten	davon Hörsch. durch Therapie
insgesamt Vorschaden	432	54 = 12.5 %
Vorschaden: Lärmtrauma	164	12 = 7.3 %
Vorschaden: Innenohrschwerhörig- keit unbek. Ursache	268	42 = 15.6 %

Zum Vergleich sei hier nochmal angegeben, daß bei primär intaktem Innenohr die Häufigkeit der toxischen Hörschäden 4.1 % beträgt.

1. Auswirkung einer Begleittherapie mit Vitamin B₆

Auch am vorgeschädigten Innenohr vermag eine Begleittherapie mit Vitamin B₆ die Häufigkeit weiterer (toxischer) Hörverschlechterungen herabzusetzen, was aus folgender Tabelle sowie aus Abb. 6 ersichtlich wird.

	Zahl der Patienten	davon Hörschaden durch Therapie
Vorschaden: Lärmtrauma		
insgesamt	164	12 = 7.3 %
mit Vit. B ₆	54	4 = 7.4 %
ohne Vit. B ₆	110	8 = 7.3 %
Vorschaden: Innenohr- schwerhörigkeit unbek. Ursache		
insgesamt	268	42 = 15.6 %
mit Vit. B ₆	85	6 = 7.1 %
ohne Vit. B ₆	183	36 = 19.7 %

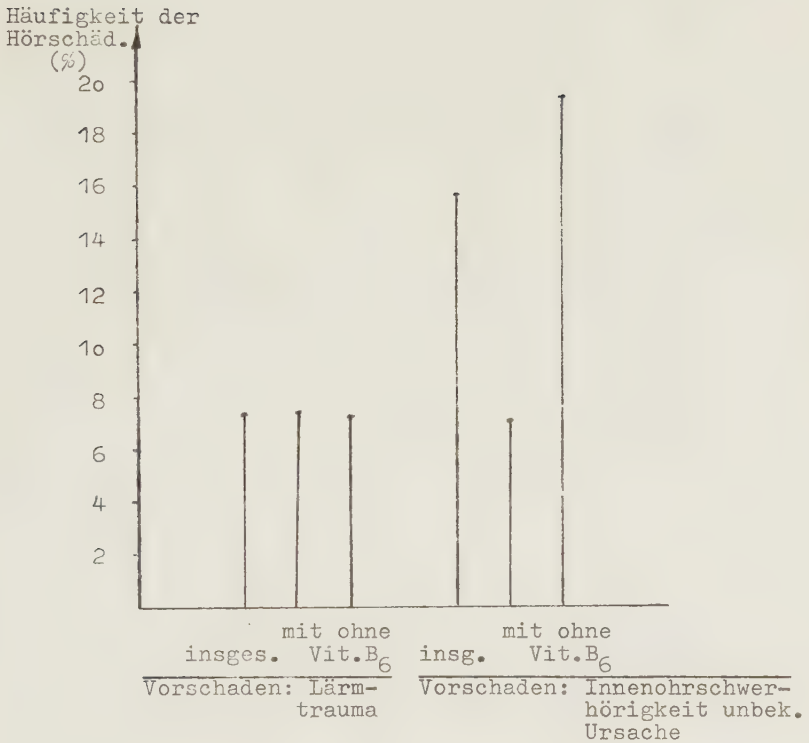


Abb. 6

Am lärmgeschädigten Innenohr scheint Pyridoxin keine protektive Wirkung zu haben, bei allen anderen Fällen von Innenohrschwerhörigkeit senkt es die Häufigkeit toxischer Hörschäden um 60 bis 70 Prozent.

2. Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und Häufigkeit weiterer - toxischer - Hörschädigungen

a) Vorschaden: Lärmtrauma

(zum Verständnis der Tabelle vgl. Erklärung zu Tab. auf S. 42)

Gesamtdosis	Anzahl d.Pat.	davon Hörschaden durch Therapie
0 - 30 g	164	2 = 1.2 %
30 - 60 g	140	0 = 0.0 %
60 - 90 g	107	3 = 2.8 %
90 - 120 g	67	5 = 7.5 %
120 - 150 g	39	1 = 2.6 %
150 - 180 g	14	1 = 7.1 %
180 - 210 g	6	1 = 16.7 %

Häufigkeit der Hörschäd. (%)

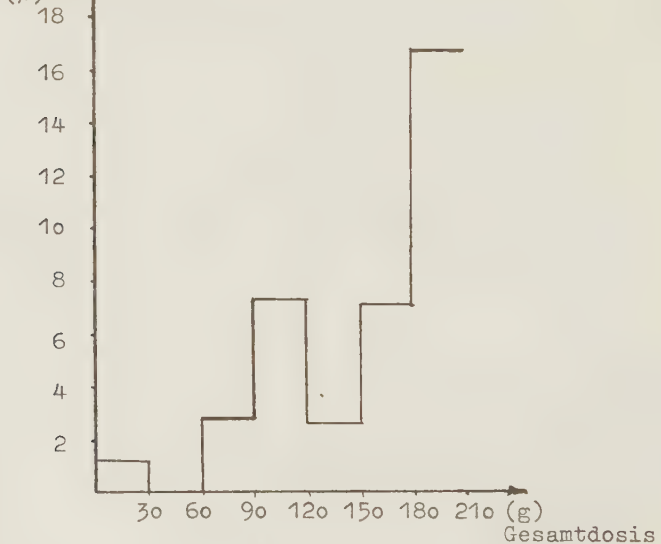


Abb. 7

Ab einer Gesamtmenge von 90 Gramm Antibiotikum traten toxische Hörschäden gehäuft auf, über 120 Gramm wurden sie seltener. Wurde die Gesamtdosis von 150 Gramm überschritten, so waren wieder viel häufiger weitere Hörschädigungen zu beobachten.

Als erste, relative Toxizitätsgrenze muß somit die Gesamtdosis von 90 Gramm, als absolute Höchstgrenze eine Gabe von 150 Gramm Antibiotikum angesehen werden.

b) Vorschaden: Innenohrschwerhörigkeit unbekannter Ursache:

Gesamtdosis	Anzahl d.Fat.	davon tox. Hörschaden (%)
0 - 30 g	268	6 2.2 %
30 - 60 g	233	10 4.3 %
60 - 90 g	156	12 7.7 %
90 - 120 g	88	8 9.1 %
120 - 150 g	43	0 0.0 %
150 - 180 g	18	1 5.6 %
180 - 210 g	8	5 62.4 %

Siehe auch Abb.8 !

War der Vorschaden nicht durch Lärmbelastung bedingt, so bestand von Anfang an - zunehmend mit der Höhe der Gesamtdosis - eine vermehrte Häufigkeit weiterer Hörverschlechterungen.

Als erste Toxizitätsgrenze muß hier die Gesamtmenge von 60 Gramm, als absolutes Dosismaximum die Gabe von 180 Gramm Antibiotikum erachtet werden.

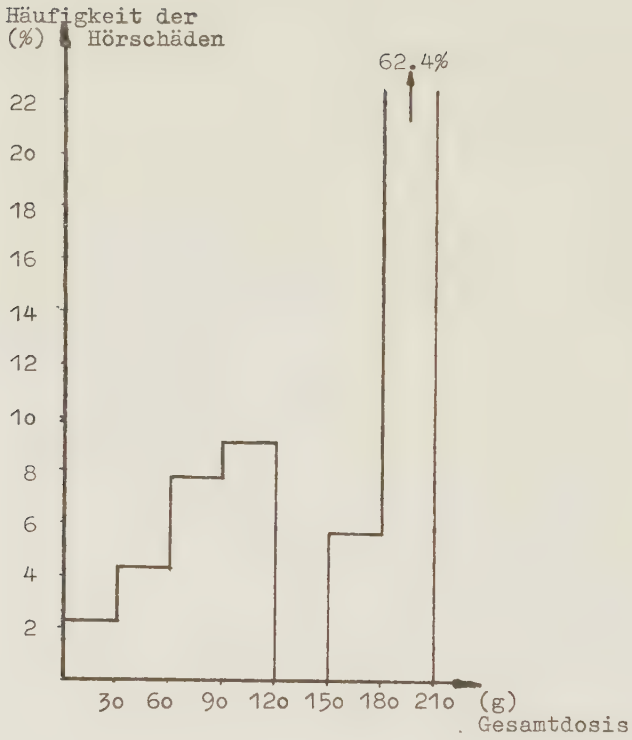


Abb. 8

3. Unterschiedliche Toxizität der verschiedenen Präparate bei Mono- und Kombinationstherapie am vorgeschädigten Innenohr

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Anwendung verschiedener Präparate und das Auftreten von toxischen Hörschäden am vorgeschädigten Innenohr. Wegen der geringen Anzahl von Patienten muß hier auf eine separate Darstellung der verschiedenen Arten von Vorschäden verzichtet werden.

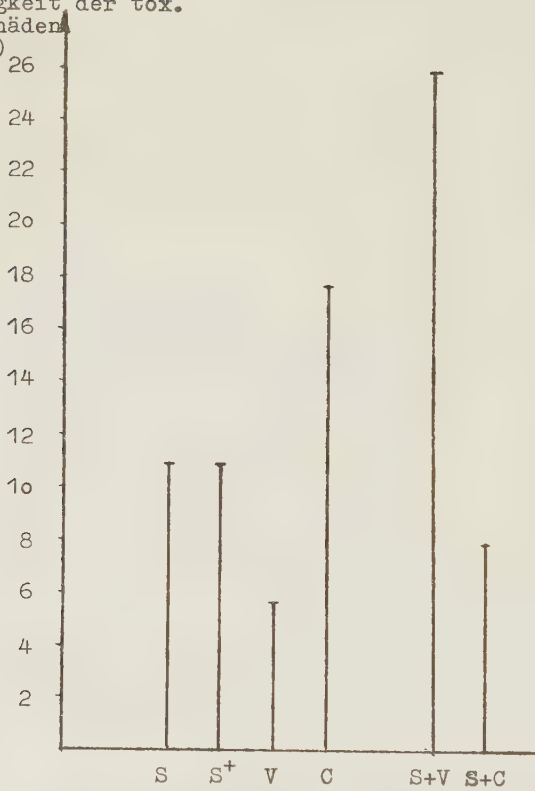
Präparat	Anzahl d.Pat.	ED	GD	davon Hörschaden durch Therapie
Streptomycin	297	0.86g	76g	32 = 10.8 %
Streptomycin ⁺	37	0.64g	51g	4 = 10.8 %
Viomycin	18	0.67g	45g	1 = 5.6 %
Capreomycin	17	0.91g	54g	3 = 17.7 %
Streptomycin +Viomycin	35	0.87g 0.60g	59g 40g	9 = 25.7 %
Streptomycin +Capreomycin	29	0.95g 0.95g	63g 51g	2 = 6.9 %

⁺) Hier sind Fälle zusammengefaßt, bei denen Streptomycin nur in kleinen Tagesdosen (0.5g - 0.75g) und in Gesamtdosen bis höchstens 100 g verabreicht wurde.

Siehe auch Abb. 9 !

Seltenerweise hat sich bei Monotherapie Viomycin als weniger, Capreomycin jedoch als vermehrt cochleotoxisch erwiesen, während in (zeitlich folgender) Kombination mit Streptomycin das Gegenteil der Fall ist. Es scheint demnach geboten zu sein, Capreomycin erst nach vorangegangener Therapie mit Streptomycin zu verwenden und Viomycin nicht mit Streptomycin zu kombinieren.

Häufigkeit der tox.
Hörschäden
(%)



(S = Streptomycin; S⁺ = Streptomycin in beschränkter Dosierung; D = Dihydrostreptomycin; C = Capreomycin; V = Viomycin)

Abb. 9

Gesondert berichtet sei von einer Gruppe von Patienten, die Streptomycin nur in niedriger Dosis appliziert bekommen haben (Tagesdosis 0.5 - 0.75g; Gesamtdosis maximal 100 g). Es stellte sich heraus, daß hier genau so oft weitere Hörvermindierungen eingetreten sind wie bei allen übrigen "Streptomycin - Patienten" (vgl. Tabelle auf S.54), die größtenteils Tagesgaben von 1g und Gesamtmengen von über 150 g erhalten hatten.

Daraus ergibt sich, daß zur Verminderung der Cochleotoxizität im Falle des Streptomycins die unteren Toxizitätsgrenzen von 60 g bzw. 90 g (vgl. S. 44 und 52) nicht überschritten werden dürfen. Eine Reduzierung der Einzeldosis von 1g / die auf 0.75g oder gar auf 0.5g / die scheint, von Ausnahmen wie sehr niederes Körpergewicht abgesehen, bei Streptomycin nicht notwendig zu sein.

Besserung einer bestehenden Innenohrschwerhörigkeit trotz Therapie mit ototoxischen Tuberkulostatika

Auf den ersten Blick als Kuriosum kann die Tatsache gelten, daß sich bei fast der Hälfte (45 Prozent) aller Patienten, die bereits zu Beginn der Therapie eine audiometrisch gesicherte Innenohrschwerhörigkeit aufgewiesen hatten (Vorschaden), trotz Gabe von cochleotoxischen Präparaten das Hörvermögen während der Behandlungszeit gebessert hat. In nicht zu seltenen Fällen konnte sogar eine restitutio ad integrum beobachtet werden, besonders dann, wenn der Hörverlust nicht mehr als 20 dB betragen hatte.

1. Förderung des Heileffektes durch Vitamin B₆ - Gabe

In ähnlichem Maße, wie eine Begleittherapie mit Pyridoxin die Fälle von toxischen Hörschäden rarifizieren konnte, kamen Besserungen des vorgeschädigten Hörvermögens bei gleichzeitiger Gabe des Vitamins häufiger vor:

		Anzahl d. Pat.	davon Besserung	
Vorschaden: Lärmtrauma	mit Vit. B ₆	54	36	= 66.7 %
	ohne Vit. B ₆	110	62	= 56.3 %
Vorschaden: Innenohrschwer- hörigkeit unbek. Ursache	mit Vit. B ₆	85	42	= 49.3 %
	ohne Vit. B ₆	183	55	= 30.0 %
insgesamt	mit Vit. B ₆	139	78	= 56.0 %
	ohne Vit. B ₆	293	117	= 40.0 %

Siehe auch Abb. 10 !

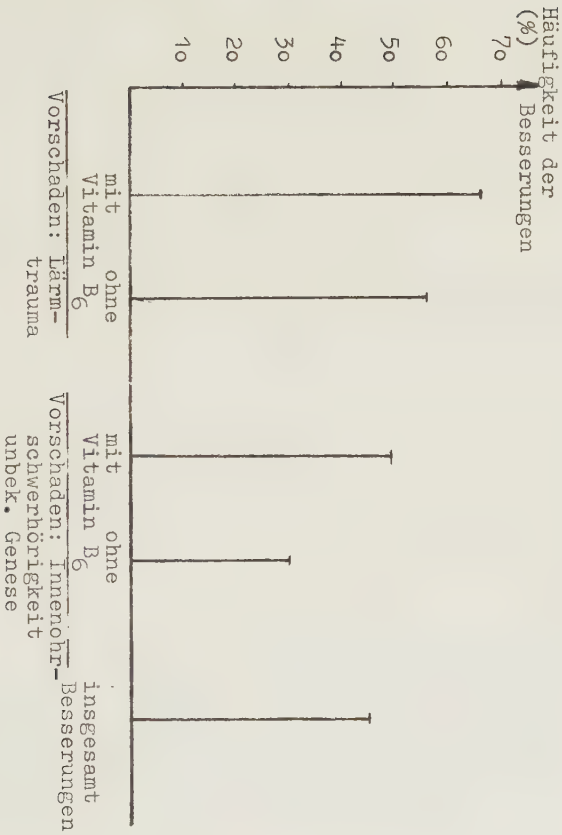


Abb. 10

2. Die Gesamtdosis im Hinblick auf Hörverbesserungen

Entgegengesetzt der Vermutung, die Hörverbesserungen würden bei steigenden Gesamtdosen des ototoxischen Antibiotikums seltener, zeigte es sich, daß bei einem Lärmtrauma als Vorschaden die Häufigkeit der Besserungen annähernd proportional zur Gesamtmenge des Antibiotikums zunahm:

Gesamtdosis	<u>Lärmtrauma:</u>		<u>Innenohrschwerhörigkt. unbekannter Ursache:</u>	
	beob.Pat.	Besserung	beob.Pat.	Besserung
0 - 30 g	164	9 = 5 %	268	10 = 4 %
30 - 60 g	140	18 = 13 %	233	30 = 13 %
60 - 90 g	107	25 = 23 %	156	29 = 19 %
90 - 120 g	67	14 = 21 %	88	11 = 13 %
120 - 150 g	39	17 = 44 %	43	11 = 26 %
150 - 180 g	14	7 = 50 %	18	5 = 28 %
180 - 210 g	6	4 = 67 %	8	1 = 13 %

Siehe auch Abb. 11 !

Ergebnis dieser Untersuchung:

1. Lag zu Beginn der Therapie mit ototoxischen Tuberkulostatika ein Hörverlust vor - audiometrisch als wie auch immer geartete Heraufsetzung der Hörschwelle faßbar -, dessen Ursache nicht eine erhöhte Lärmbelastung war, so offenbarte sich häufig eine von der Gesamtdosis weitgehend unabhängige Tendenz zur Verringerung dieses Hörverlustes.
2. War der Vorschaden ein Lärmtrauma (meist C₅ - Senke im Audiogramm), so zeigte sich eine proportional zur Gesamtdosis zunehmende Quote von Hörverbesserungen. Als Ursache hierfür kann nicht etwa eine paradoxe hörverbessernde Wirkung der sonst ototoxischen Präparate angenommen werden; vielmehr sind zwei Faktoren entscheidend:

- a) Die Antibiotika sind bei diesen Patienten nicht cochleotoxisch wirksam geworden;
- b) gerade beim lärmgeschädigten Innenohr ist als Grund für den Rückgang der Schwerhörigkeit die Ausschaltung der Noxe Lärm (Lärmarbeiter!) während des Aufenthalts im lärmfreien Sanatorium anzusehen. Es liegt auf der Hand, daß solche Heilungstendenzen um so größer werden, je länger der Patient dem Lärm entzogen bleibt. Die zunehmende Häufigkeit der Besserungen im Falle des Lärmschadens ist also sicherlich nicht die Folge einer steigenden Gesamtdosis, sondern vielmehr eine Folge der mit der Höhe der Gesamtdosis wachsenden zeitlichen Dauer des Aufenthalts im ruhigen Sanatorium.

Wenn sich auch die Tatsache, daß es zur Besserung von Lärmschwerhörigkeit kam, hinreichend erklären läßt, bleibt es doch offen, welcher Mechanismus der Besserung von Innenohrschwerhörigkeit anderer Ursache zugrunde liegt. Zudem ist es durchaus möglich, daß auch in der Gruppe "Innenohrschwerhörigkeit unbekannter Ursache" einzelne Fälle von Lärmschwerhörigkeit enthalten sind, denn bei der Vielzahl von Ausländern (Gastarbeiter) unter den Patienten war eine eindeutige Erhebung der diesbezüglichen Anamnese infolge sprachlicher Verständigungsschwierigkeiten nicht in jedem Falle möglich.

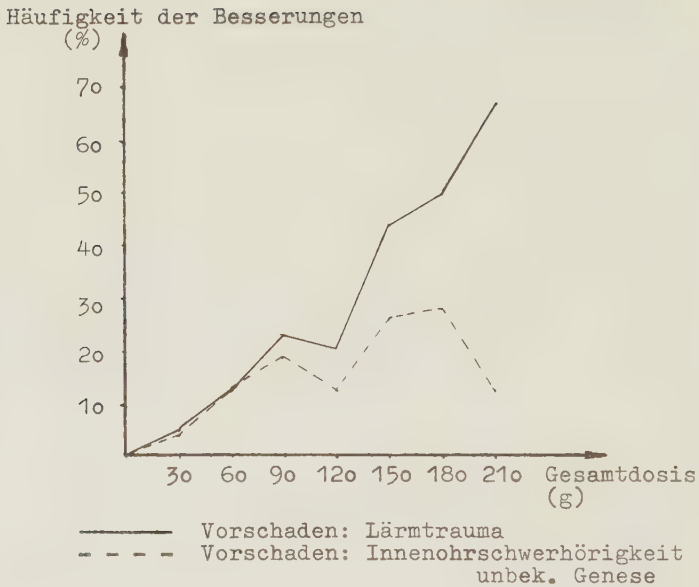


Abb. 11

3. Besserung von Innenohrschwerhörigkeit (Vorschaden)
bei Anwendung der verschiedenen Präparate in
Mono- und Mischtherapie

Präparat	Anzahl d. Pat.	ED	GD	davon Besserungen	tox. Hörsch.
Streptomycin	297	0.88g	76g	149 = 50 %	10.8 %
Viomycin	18	0.67g	45g	11 = 61 %	5.6 %
Capreomycin	17	0.91g	54g	6 = 35 %	17.7 %
Streptomycin + Viomycin	35	0.87g 0.60g	59g 40g	5 = 14 %	25.7 %
Streptomycin + Capreomycin	29	0.95g 0.95g	63g 51g	17 = 59 %	6.9 %

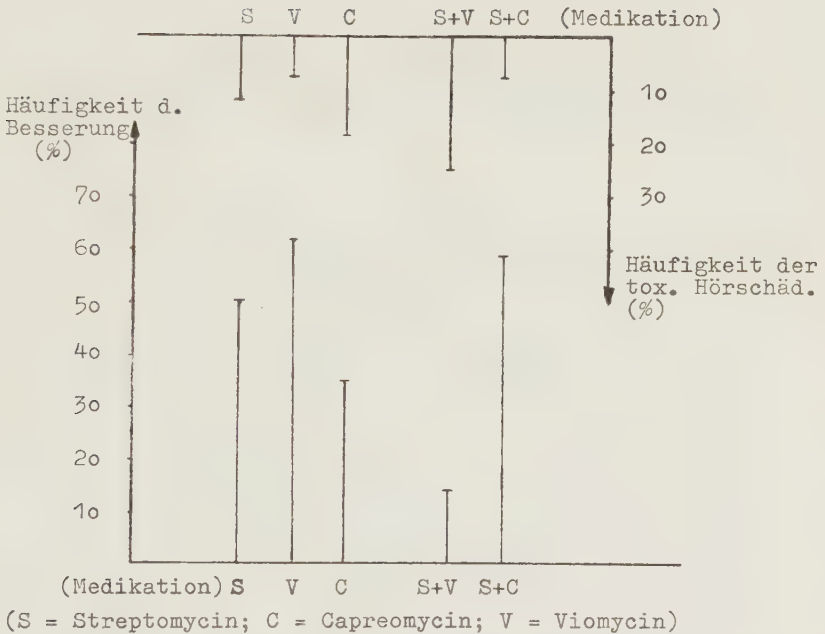


Abb. 12

Der Vergleich mit der Häufigkeit von aufgetretenen toxischen Hörschäden (Werte stammen aus Tabelle auf S. 54) zeigt, daß dieselben Präparate, die am wenigsten toxisch wirken (Viomycin, Streptomycin, Capreomycin in Kombination mit Streptomycin) auch einer Besserung der bestehenden Schwerhörigkeit am wenigsten hinderlich ist.

Die Bedeutung von Nebenerkrankungen im Hinblick auf die Cochleotoxizität von Streptomycen - Abkömmlingen

Daß insbesondere Einschränkungen der Nierenfunktion die Giftigkeit ototoxischer Tuberkulostatika erhöhen können, wird in der Literatur mehrmals beschrieben. (8,21,63)

Eigene Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Begleiterkrankung: chron. Nephropathie

Von 35 nierenkranken Patienten trat in 2 Fällen während Tuberkulostatikatherapie ein toxischer Hörschaden auf, das entspricht 5.7 %. Die entsprechende Schädigungsquote bei allen beobachteten Patienten war 6.6 %. Berücksichtigt man, daß die beiden hier betroffenen Patienten anfangs ein intaktes Hörvermögen hatten, ergeben sich folgende Vergleichszahlen: 2 von 29 primär hörgesunden, nierenkranken Patienten entsprechen 7.4 %; Quote bei allen primär hörgesunden Pat.: 4.1 %. Trotz dieses scheinbar erhöhten Wertes kann aufgrund dieser Untersuchungen eine erhöhte cochleotoxische Wirkung der Aminoglykosidantibiotika bei gleichzeitigem Nierenschaden statistisch nicht erhärtet werden.

2. Begleiterkrankung: chron. Hepatopathie

Von 78 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Leberschaden verschlechterte sich in 9 Fällen das Hörvermögen, das entspricht 11.5 % (Vergleichszahl: 6.6 %). Es hat sich also gezeigt, daß bei leberkranken Patienten mit einer annähernd doppelten Häufigkeit von auftretenden Hörverschlechterungen gerechnet werden muß.

Zusammenfassung - Empfehlungen - Diskussion

Es bleibt die Frage, wie man weiterhin cochleotoxische Aminoglykosidantibiotika anwenden soll, wenn man die Zahl der toxischen Hörschäden möglichst geringhalten will.

Auf Grund unserer Studie an einem repräsentativen Patientenkollektiv können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Grundsätzlich sollte immer zusammen mit der Antibiotikatherapie gleichzeitig Vitamin B₆ in Dosierungen von 40 bis 120 mg/d gegeben werden. Dadurch können die Fälle von toxischen Hörschäden um meist mehr als die Hälfte verringert werden.
2. Am Anfang jeglicher Therapie mit Streptomyces - Abkömmlingen muß das Hörvermögen des Patienten audiometrisch geprüft werden. Besteht schon eine Innenohrschwerhörigkeit, so ist die Indikation für die Anwendung der Mittel strenger zu stellen, denn das Risiko einer weiteren Verschlechterung des Hörvermögens ist in diesen Fällen verdreifacht. Nicht so sehr gefährdet ist das lärmgeschädigte Innenohr, zumal wenn lediglich eine C₅ - Senke im Audiogramm besteht. Im übrigen darf die beschriebene Tendenz zur Besserung einer bestehenden Innenohrschwerhörigkeit trotz Gabe von ototoxischen Antibiotika nicht über deren Toxizität hinwegtäuschen.
3. Mit zunehmendem Alter der Patienten treten toxische Hörschäden häufiger auf. Am wenigsten gefährdet scheint das vierte Dezennium zu sein (in weniger als 1 % der Fälle Hörverschlechterungen), während bei jüngeren Patienten die Schädigungsquote mit 2-3 % etwas höher liegt. Vermehrtes Risiko besteht beim

40 - 60 jährigen Patienten (5-7 %); die sehr hohe Schadensrate, die jenseits des sechzigsten Lebensjahres gefunden wird (13 %), mag zum Teil auch als zunehmende, sich am Rande des physiologischen Bereiches bewegende Altersschwerhörigkeit zu erklären sein.

4. a) Durch verschieden hoch dosierte Einzelgaben verursachte Toxizitätsunterschiede konnten im Rahmen der vorliegenden Dosiswerte (3 x 1g / W; 0.5g / d; 0.75g / d; 1g / d) im allgemeinen nicht nachgewiesen werden. Lediglich im Falle des Dihydrostreptomycins bedingen Gaben von 1g / d möglicherweise eine vermehrte toxische Wirkung.
 - b) In dem Bestreben, die Fälle von toxischen Hörschäden möglichst gering zu halten, sollte eine Gesamtmenge von 60 g Antibiotikum nicht überschritten werden. Nur in Fällen sehr dringlicher therapeutischer Notwendigkeit kann eine Erhöhung der Gesamtdosis auf maximal 150 g befürwortet werden.
5. Die Untersuchung über unterschiedliche Toxizität der einzelnen Präparate führte teilweise zu verschiedenen Ergebnissen in der Wirkung am vor- und am nicht vorgeschädigten Innenohr:
- a) kein Vorschaden:
Bei Monotherapie haben sich Streptomycin und Capreomycin als weniger toxisch erwiesen als Viomycin und Dihydrostreptomycin, (zeitlich folgende) Kombinationen von Streptomycin und Viomycin bewirkten jedoch weniger oft Hörschäden als solche von Streptomycin und Capreomycin.
 - b) bestehender Vorschaden:
Bei Monotherapie waren Streptomycin und Viomycin weniger toxisch als Capreomycin (für eine Untersuchung über Dihydrostreptomycin reichte hier die Patientenzahl nicht aus); eine Kombination von

Sreptomycin und Capreomycin hatte dagegen seltener Hörschäden zur Folge als eine solche von Streptomycin und Viomycin.

Nur bei Anwendung von Streptomycin allein war in Bezug auf die Häufigkeit auftretender Hörschäden am vor- und am nicht vorgeschädigten Innenohr ein einheitliches Verhalten festzustellen.

6. Schließlich ist zu fordern, daß vor Beginn und während einer Therapie mit den besprochenen Präparaten die Leber auf ihre Funktionstüchtigkeit hin untersucht wird. Bei bestehender Hepatopathie resultierte eine doppelt große Häufigkeit toxischer Hörschäden.

Zwar konnte bei unseren Untersuchungen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Nephropathie und gehäuftem Vorkommen von Hörverschlechterungen nachgewiesen werden; trotzdem muß aber in Anlehnung an Veröffentlichungen mehrerer Autoren (2,9,10,24,71) auch weiterhin eine wiederholte Kontrolle der renalen Ausscheidungsfunktion als erforderlich angesehen werden, wenn eine Behandlung mit ototoxischen Aminoglykosidantibiotika erfolgen soll.

L i t e r a t u r :

1. ALAJLO, E., DOCCUZZI, V., STORCHI, F.:
Osservazioni sulla neurotossicit  della streptomicina e tentativi sperimentali di prevenzione con la vitamina B₁₂. (Beobachtungen  ber die Neurotoxizit t des Streptomycins und experimentelle Verh tungsversuche mit Vitamin B₁₂)
Boll. Mal. Or. 75, 509 - 511 (1957)
2. BARR, B., FLOBERG, L.-E., HAMBERGER, C.-A., KOCH, HJ.:
Otolological aspects of streptomycin therapy.
Suppl.-Bd 75, 5 - 11 (1949)
3. BECK, Ch.: Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlkopfheilk. 178
(1955) 262 - 269
4. BECK, Ch. u. H. MICHLER: Ohr.-, Nas.- u. Kehlkopfheilk. 174/6 (1960) 496 - 567
5. BENJAMON, Bd., SITBON, J.: Labyrinth et streptomycine
Ann. d' Oto-Laryng. 66, 267 - 280 (1949)
6. BERG, K.: Tonische Streptomycinwirkung auf den VIII. Hirnnerven. Histologische Untersuchungen.
Ann. of Otol. 58, 448 - 456 (1949)
7. CODA, K., BRUN, J.P., RAUCH, S.: Die Streptomycin-konzentration mit und ohne Ozothin im Blut und in der Perilymphe des Meerschweinchens.
Z. Laryng. Rhinol. 47, 929-933 (1968)
8. CAUSSE, R.: Action toxique vestibulaire et cochl aire de la streptomycine au point de vue experimental.
Ann. d' Oto-Laryng. 66, 518-538 (1949)
9. CANTORNO, T., RANGER, D.: Toxic effect of streptomycin upon balance and hearing.
Brit. med. J. Nr. 5033, 1444-1446 (1957)
10. DECHER, H.: Bemerkungen zur Frage der Penicillin-Streptomycin-Kombinationen aus HNO- rztlicher Sicht.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1158-1159 (1966)

11. DUVALL, A.J., WERSÄLL, J.: Site of action of streptomycin upon inner ear sensory cells.
Acta otolaryng. (Stockh.) 57,
581 - 598 (1964)
12. EIVAZOV, A.A.: Der Einfluß von Streptomycin auf die vestibuläre und auditorische Funktion bei Tbc-Kranken.
Vestn. Oto-rino-laring. (Mosk.)
30, Nr. 3, 24 - 28 (1968)
13. ENGSTRÖM, H., KOHONEN, A.: Cochlear damage from ototoxic antibiotics.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 59, 171 (1964)
14. ENGSTRÖM, H. u. H.W. ADES: Acta oto-laryng. 158 (1960)
219 - 223
15. ERLAD, A.: Klinische Untersuchungen über Cochleotoxikose durch Viomycin und Kanamycin während tuberkulostatischer Therapie; Versuch einer Prophylaxe.
Mschr. Ohrenheilk. 102, 624 - 630 (1968)
16. FALTYNEK, L.; VESLEY, C.: The effects of noise and oxygen deficiency on the bioelectric potentials of cochlea of a guinea pig.
(26. Congr., Pol. Otolaryngologists, Wroclaw, 25. - 27.6.1965)
Oto-laryng. pol. 20, Supl. zu Nr. 1,
33 - 34 (1966)
17. FOWLER, E.P.: Effect of streptomycin on the otic mechanismus. (Dep. of Oto-laryngol., Coll. of Physicians and Surg., Columbia Univ., New York)
Pract. ot. etc. (Basel) 10, 243 - 246 (1948)
18. FABIAN, G., JUNG, H.P.: Audiometrie bei Streptomycintherapie.
Mschr. Tuberk.-Bekämpf. 10, 166-171 (1967)
19. GIGGA (Mainz), THIELEMANN (Bonn): 32. Vers. der Südwestd. HNO-Ärzte Heidelberg, 25., 26.3.1950
Zentral-Blatt für HNO Bd. 40
20. GLORIG, A.: Die Wirkung von Dihydro-Streptomycin-Hydrochlorid und -sulfat auf die Hörfunktion
Ann. of Otol. 60, 327 - 335 (1951)

21. GLORIG, A.: Report of a recent study on dihydro-streptomycin ototoxicity. Laryngoscope 68, 1013 - 1027 (1958)
22. GOIDSENHOFEN, F., STEVENS, R.: Beobachtungen über Streptomycin und Dihydrostreptomycin. Toxizität für Cochlearapparat bei längerer Anwendung auch in mittleren Dosen. Schweiz.med.Wschr. 1950, 1021-1024
23. GOŚDZIŃSKI-ZDZIERŻEWICZ, T.: Experimental investigations on the effect of streptomycin on Corti's apparatus of guinea pigs. (26. Congr., Pol. Otolaryngologists, Wrocław, 25.-27.6.1965) Otolaryng.pol. 20, Supl. zu Nr. 1, 25 - 29 (1966)
24. GRAT, K.: Streptomycindosierung und neurotoxische Nebenwirkungen. Schweiz.med.Wschr. 1949, 793 - 799
25. GRAT, K.: Die Schädigungen des Vestibularis und Cochlearis durch Streptomycin. Pract. ot. etc. (Basel) 10, 527-533 (1948)
26. GRAT, K.: Histolog. Veränderungen des Innenohres nach Behandlung der Meningitis tuberculosa mit Streptomycin. Acta otolaryng. (Stockh.) 39, 121-131 (1951)
27. GUILLON, MASSONNET, DELLE: Troubles neurologiques au cours de la streptomycinothérapie. Ann. d' Oto-Laryng. 66, 588-591 (1949)
28. HECK, W.E., LYNCH, W.J., GRAVES, H.L.: A controlled comparison of the eighth neurotoxicity of streptomycine and dihydrostreptomycine. Ann. of Otol. 62, 101-106 (1953)
29. HOLZ, E., STANGE, G., SODA, T., BECK, C.: Herabsetzung der Ototoxizität von Streptomycinsulfat; vorläufige Erfahrungen aufgrund von Tierversuchen. Arch. Otolaryng. (Chicago) 87, 359-363 (1968)
30. JATHO: Cochlearisschäden bei Streptomycinbehandlung XXI. Jahresversammlung der deutschen HNO-Ärzte Kissingen, 24.-27.6.1950 Zentralblatt für HNO Bd. 41 Seite 17

31. JIMÉNEZ-CERVANTES, J.: Sobre un caso de sordero estreptomycinica.
Rev.espan.Otol.etc. y Neurocit. 11,
126, 131 (1952)
32. KOTTMAYER, G., BENITZ, NAUMANN, H.: Vorläufige Mitteilungen über Hör- und Gleichgewichtsuntersuchungen nach Anwendung toxisch geminderter, basischer Streptomyces-Thenate. Diskussionsbeiträge. Sitzungsbericht der XXVII. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft der HNO-Ärzte Bad Harzburg, 13.-17.5.1956 HNO-Zentralblatt 56, 82
33. KRAFCZYK, E.: Die Lärmpause, wichtigste therapeutische Maßnahme nach akuten Knall- und Lärmitraumen.
Z. Militärmed. 10, 231-235 (1969)
34. KRAUS, H., DOENNIG, G.: Cytophotometr. RNA-Bestimmungen am häutigen Innenohr des Meerschweinchens als Grundlage zur Beurteilung des Eiweißstoffwechsels und der Streptomycin-Ototoxizität. XL. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für HNO und Hals u. Kopfchirurgie, Mainz, 18.5.-22.5.1969 HNO-Zentralblatt 99, 410
35. LEHNHARDT, E.: Z. ärztl. Fortbildung 55 (1960)
S. 87 - 89
36. LEHNHARDT, E.: Z. laryng. 39/6 (1960) 372 - 376
37. LEHNHARDT, E.: Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlkopfheilkunde 185/1 (1965) 11 - 242 u.
158/2 465 - 468
38. LEROY, L., JOUVENEAU, A.: Prevention des accidents cochléaires de la streptomycin - therapie par l'emploi du pantothenate de dihydrostreptomycine. Etude clinique et audiométrique.
J. franc. Oto-rhino-laryng. 7,
511 - 521 (1958)
39. LIDEN, G., ANDER, L.: Gehöruntersuchungen vor und nach intermittierender Streptomycintherapie.
SV. Läkartidn. 1958, 966 - 975

40. LINDEMANN, H.H.: Regional differendes in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 67, 177 - 189 (1969)
41. LINDEN, J., WALLNER: Streptomycinwirkung auf die Ohrfunktion. Ergänzungsbericht
Arch. of Otolaryng. 51, 141-143 (1950)
42. LINDEN, J., WALLNER: Die otologische Wirkung der Streptomycinbehandlung.
Arch. of Otolaryng. 49, 108 und Disk. 108 - 109 (1949)
43. LORENZ, W.: Das audiologische Bild und histologische Substrat des lärmbedingten Innenohrschadens.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 23, 2423 - 2426 (1968)
44. LUMSDEN, D.G.S., POWELL, R.J.: Ototoxicity of a mixture of streptomycin and DSM. A preliminary report.
Tubercle 34, 324 - 330 (1953)
45. MADONIA, T., CONTICELLO, S.: Possibilità protettive di un complesso citrobioflavonoide sul danno labirintico sperimentale da diidrostreptomycin nella civa.
(Clin. ORL, Univ. Catania) Clin. otorinolaring. 20, 416-434 (1968)
46. MAKISE, A.: Experimental study on the streptomycin-deafness. I. The clinical study of the preventing effect of vitamin B₁ on the dihydrostreptomycin-deafness.
Otol. Fukuoka 4, Suppl. 4, 309-326 (1958)
47. MAKISE, A.: Experimental study on the streptomycin-deafness. II. Study on the dihydrostreptomycin-deafness in conditioned animals.
Otol. Fukuoka 4, Suppl. 5, 345-351 (1958)

48. MEYER ZUM GOTTESBERGE, A., STUPP, H.E.: Streptomycinspiegel in der Perilymphe des Menschen.
Acta otolaryng. (Stockh.) 67, 171-176 (1969)
49. EL-MORTY ALY, EL-SERAFY, S.: Die Wirkung ototoxischer Antibiotica auf die O₂-Aufnahme der membranösen Cochlea.
Ann. Otol. (St. Louis) 75, 216-224 (1966)
50. MOSKOWITZ, M. u. KELLER, N.E.: Sensitivity of cultured mammalian cells to streptomycin und dihydrostreptomycin.
Science 141: 647 - 648 (1963)
51. NAGABA, M.: Electron microscopic study of semi-circular canal organs and otolith organs of squirrel monkeys after administration of streptomycin sulfate. (Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Bogengangs- und des Otolithenapparates der Totenkopffaffen nach Streptomycinsulfatbehandlung)
Acta otolaryng. (Stockh.) 66, 541-552 (1968)
52. NAGAHAMA, T., TAKEI, Y., YOSHIDA, S.: Statistische Untersuchungen und Screening Test bei Streptomycin-Taubheit.
J. Oto-Rhino-Laryngol.Soc.Japan 60, 1282-1284 (1957)
53. NILSSON, J.M., BLECK, E.E.: Neurotoxicität von Streptomycin und Dihydrostreptomycin.
Ann. of Otol. 66, 390-391 (1957)
54. OSTYN, F., TYBERGHEIN, J.: Einfluß einiger Antibiotika der Streptomyces-Gruppe auf das Innenohr des Meerschweinchens.
Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl.234
55. OZAKI, T.: Verhinderung schädlicher Streptomycinwirkung auf das Ohr.
Arch. of Otolaryng. 66, 673-678 (1957)
56. PAGLIARINI, F.: Frühe Vestibularissymptome bei Streptomycinbehandlung.
Maschr. Ohrenheilkunde 84, 223-224 (1950)

57. PODVINEC, S., STEFANOVIC, P.: Taubheit durch Streptomycin und familiäre Prädisposition.
J. Franc. Oto-rhino-laryng. 15,
61 - 67 (1966)
58. PRAZIĆ, M., SALAJ, B., BLAZEVIĆ, M.: Schädigung des statoakustischen Apparates bei Kindern während der Behandlung mit Streptomycin. Tuberkuloza (Beogr.) 19, 387-396 (1967)
59. REDDY, J., JUNG-CHING LIN: Verhalten des Innenohres der Hauskatze gegenüber ototoxischen Pharmakas.
Proc. 8. Internat. Congr. ORL Tokyo 1966 503-505
60. REMPT, E.: Streptomycin-Schäden des Ohres; Verlaufsbeobachtungen (Ztr.-Klinik f. Lungenkrankheiten und Tbc, Bad Berka, und HNO-Klinik, Med. Akad. Erfurt)
Z. Laryng. Rhinol. 48, 519-527 (1969)
61. ROSSEBERG: Über die Beeinflussung der Vestibularis- und Cochlearisfunktion durch Streptomycinpräparate.
HNO (Berl.) 8, 218 (1960)
62. RUEDI, L., FURRER, W., GRAF, K., LUTHY, F., NAGER, G., TSCHERRER, B.: Weitere Befunde über die tox. Wirkungen von Streptomycin und Chinin am Gehörgang des Meerschweinchens.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 3/4,
276 - 294 (1951)
63. RUEDI, L.: Therapeutic and toxic effects of streptomycin in otology. Laryngoscope 61, 613-636 (1951)
64. RUEDI, L., FURRER, W., TSCHERRER, B., LUTHY, F.: Toxische Wirkungen des Streptomycins. Acta oto-laryng. (Stockh.), Suppl. 78, 66 (1949)
65. SAGALOVICH, D.M., KRASNOV, V.A.: The importance of the organism's sensitization for the appearance of ototoxic action of streptomycin. (HNO-Forsch.-Inst., Moskau)
Vestn. Otorhinolaring. (Mosk.) 31, Nr. 2,
75 - 82 (1969)

66. SPOENDLIN, H.: Zur Ototoxizität des Streptomycins
(ORL-Klin., Univ., Zürich)
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 28,
305-322 u. 374-375 (1966)
67. SPOENDLIN, H.: Akute Streptomycinvergiftungen
des Labyrinthes.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 63 Suppl.
zu Nr. 2/3 26-38 (1967)
68. STAUDT, N.: Über Vestibularisschäden nach Be-
handlung mit Präparaten der Strep-
tomycin-Gruppe.
(Diskussionsbeitrag von RAUCH (Düssel-
dorf) HNO (Berl.) 14, 319 (1966)
69. STUPP, H., RAUCH, S., SOUS, H., LAGLER, F., BRUN, J.-P.:
Die Ursache der spezif. Ototoxizität
der basischen Streptomyces-Antibiotika,
ein Permeabilitätsproblem.
Med. et Hyg. 23, 988-990 (1965)
70. TEUBNER, E.: Zur Prophylaxe der Streptomycinschä-
den des Ohres. Prakt. Erfahrungen mit
dem 3-Frequenzaudiometer Typ MA 4.
(Ztr.-Klinik f. Lungenkrankheiten und
Tbc, Bad Berka, und HNO-Klinik, Med.
Akademie, Erfurt)
Z. Tuberk. 125, 44-50 (1966)
71. VOGELSANGER, G.Th.: Die toxischen Nebenwirkungen
der Streptomycinverbindungen auf das
Hör- und Gleichgewichtsorgan.
(Oto-Rhino-Laryngol. Klinik, Univer-
sität, Zürich)
Praxis (Bern) 47, 1212-1215 (1958)
72. VOSTEDEN, K.H.: Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlkopf-
heilk. 178 (1961) 1 - 104
73. WALTER, A.M., HEILMEYER, L.: Richtlinien der Do-
sierung Antibiotika-Fibel Georg Thieme
Verlag Stuttgart 1965
74. VON WESTERNHAGEN, B., SCHÄTZLE, W.: Fermenthisto-
chemische Untersuchungen an Meerschwein-
chen zum Einfluß des Ozothin auf die
ototoxische Wirkung des Streptomycin.
12. Jahresversammlung d. dt. Gesellsch.
f. HNO, Kopf- u. Halschirurgie, Mainz
18.5.-22.5.1969 HNO-Zentralblatt 99, 410

75. ZANZUCCHI, G.: Sugli effetti secondari della streptomicina a carico dell'apparato vestibolare. (Über Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Vestibularapparat)
Arch. ital. Otol. 60, 288-295 (1949)

Lebenslauf

Am 10. Juli 1947 wurde ich, Hans Baumgärtner, als drittes und letztes Kind meiner Eltern in Memmingen im Allgäu geboren.

Mein Vater, Dr. med. Eugen Baumgärtner, war hier als Facharzt für Hals-, Nasen- u. Ohrenkrankheiten niedergelassen, meine Mutter, Thilde Baumgärtner, geb. Kraushaar, war Pianistin. Beide sind gestorben.

Ab September 1953 besuchte ich in Memmingen die Volksschule, ab September 1957 den humanistischen Zweig des heutigen Bernhard-Strigel-Gymnasiums, wo ich im Juli 1966 mit dem Abitur abschloß.

Mein gesamtes Medizinstudium absolvierte ich an der Universität München: Ich begann im Wintersemester 1966/67, bestand im Herbst 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Winter 1969 die ärztliche Vorprüfung, und nach sechs klinischen Semestern im Frühjahr 1972 die ärztliche Prüfung.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich von Oktober 1972 bis September 1973 am Kreiskrankenhaus Memmingen auf den Abteilungen für Chirurgie und Unfallchirurgie und für Innere Medizin ab.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 20.11.1973. Bis 1.12.1973 war ich als chirurgischer Assistent am Kreiskrankenhaus Memmingen tätig.

Für den 7.1.1974 erhielt ich die Einberufung zur Bundeswehr als Stabsarzt der Reserve.

Seit 28. Mai 1971 bin ich mit der Lehrerin Marianne Baumgärtner, geb. Müller, verheiratet.

